目 次

2.7.3 臨床的有効性 ..... 2.7.3-1
2.7.3.1 背景及び概観 ..... 2.7.3-1
2.7.3.1.1 治験相談 ..... 2.7.3-1
2.7.3.1.2 NPB-06-04/C-01 試験（添付資料番号：5.3.5.1-1） ..... 2.7.3-1
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ..... 2.7.3-8
2.7.3.2.1 NPB-06-04/C-01 試験（添付資料番号：5.3.5.1-1） ..... 2.7.3-8
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 2.7.3-29
2.7.3.3.1 部分集団における結果の比較 ..... 2.7.3-29
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 2.7.3-32
2.7.3.4.1 用法・用量（案） ..... 2.7.3-32
2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠 ..... 2.7.3-32
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 ..... 2.7.3-33
2.7.3.6 付録 ..... 2.7.3-33

## 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<br>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<br>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<br>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 プラスミノー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 組織プラスミノー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 |

## 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<br>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<br>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<br>本治験に登録され、治験薬が投与された集団 |

## 2.7.3 臨床的有効性

### 2.7.3.1 背景及び概観

本承認申請における NPB-06 の臨床的有効性の評価資料は、アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号 NPB-06-04/C-01）とした。

臨床的有効性を検討した臨床試験（評価資料）を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1 臨床的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) | 有効性の検証<br>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。<br>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<br>計 72 例 | 5 日間<br>連日投与 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～<br>20[redacted]年[redacted]月[redacted]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

#### 2.7.3.1.1 治験相談

医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）において、[redacted]などについて相談を行った。助言内容を踏まえて、NPB-06-04/C-01 試験を計画、実施した。

詳細は「2.5.1.3.2 臨床開発の経緯」参照。

#### 2.7.3.1.2 NPB-06-04/C-01 試験（添付資料番号：5.3.5.1-1）

本承認申請において評価資料となる NPB-06-04/C-01 試験の骨子を表 2.7.3.1-2 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 、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。

(1) 盲検化の方法

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、治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治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、治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。

各担当者の業務内容

| 担 当 者 | 業 務 | 兼 任 |
|---|---|---|
| 調剤担当者<br>（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）<br>（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）<br>（複数名可） | 被験者の観察・評価、治療指示 | 不可 |

(2)　対象とする血栓の評価方法

1)　対象とする血栓の基準

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き対象とする血栓を 1 つ決定することとした。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いこととした。

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

2) 造影 CT 検査の評価方法

CT 画像評価委員及び評価担当者（治験責任（分担）医師）は、「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、「初回投与後」及び「最終投与後」について、初回投与前の断面と比較して 5 段階（消失、縮小、やや縮小、不変、悪化）で評価した。

3) 超音波ドプラ検査の評価方法

評価担当者（治験責任（分担）医師）は、「初回投与前」、「治験薬投与 3 日目±1 日」、「初回投与後」（初回投与 6～9 日目）の各時点で超音波ドプラ検査を実施し、対象とする血栓の状態の評価（消失、縮小、やや縮小、不変、悪化）を行った。追加投与が実施された場合、追加投与（1 回目）6～9 日目、追加投与（2 回目）6～9 日目の各時点で超音波ドプラ検査を実施した。追加投与の判断は、超音波ドプラ検査の画像診断において、「縮小」、「やや縮小」と評価され、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。

(3) 臨床症状の評価方法（Child-Pugh スコア）

評価担当者（治験責任（分担）医師）は、「初回投与 1 日目（治験薬投与前に実施）」、「初回投与 6～9 日目（追加投与が実施された場合は、追加投与 6～9 日目も同様に行う）」、「最終の治験薬投与 14 日目±3 日」、「最終の治験薬投与 21 日目±3 日」の各時点で、自覚症状及び他覚所見（脳症、腹水）を評価した。脳症、腹水について、Child-Pugh 分類に準じたスコアを評価した。

Child-Pugh 分類

| スコア | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|
| 脳症 | ない | 軽度 | 高度 |
| 腹水 | ない | 軽度 | 高度 |
| 総ビリルビン値（mg/dL） | <2.0 | 2.0 以上 3.0 未満 | ≧3.0 |
| 原発性胆汁性肝硬変（PBC）の場合のビリルビン値（mg/dL） | <4.0 | 4.0 以上 10 未満 | ≧10 |
| アルブミン値（g/dL） | ≧3.5 | 2.8 以上 3.5 未満 | <2.8 |
| プロトロンビン時間（以下のいずれかを用いる）<br>・プロトロンビン時間（秒、延長時間）<br>・活性値（%）<br>・国際標準比 | <br><4.0<br>≧70<br><1.7 | <br>4.0 以上 6.0 未満<br>40 以上 70 未満<br>1.7～2.3 | <br>≧6.0<br><40<br>>2.3 |
| 分類（合計スコア）： Grade A: 5-6、Grade B: 7-9、Grade C: 10-15 | | | |

（門脈圧亢進症取扱い規約 第 3 版）

(4)　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。

被験薬投与群：NPB-06　1,500 国際単位/日・5 日間連続静脈内点滴投与
対照薬投与群：NPB-06　　0 国際単位/日・5 日間連続静脈内点滴投与
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」で、AT-Ⅲ製剤 1,500 国際単位/日の 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。

## 表 2.7.3.1-2 試験方法の概要（NPB-06-04/C-01 試験）

| 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。 |
| 治験デザイン | プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同比較 |
| 目標症例数 | 1 群 35 例　計 70 例（投与例） |
| 投与方法 | 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。<br>被験薬投与群　：NPB-06　1,500 国際単位/日・5 日間連続投与<br>対照薬投与群　：NPB-06　　0 国際単位/日・5 日間連続投与 |
| 評価項目及び評価基準 | 有効性の評価<br>（1）　主要評価項目<br>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）※1<br><br>（2）　副次評価項目<br>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）※1<br>2）　門脈血栓が消失又は縮小した症例の割合<br>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)※1<br>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）※1<br>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）※1<br>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）※2<br>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）※1<br>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<br>4）　対象とする血栓の各評価時点の推移<br>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）※1, 2<br>②　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）※2<br>5）　Child-Pugh スコアの改善<br>6）　臨床検査値の改善<br>※1：CT 画像評価委員による評価<br>※2：評価担当者による評価 |
| 解析方法 | 有効性の評価<br>（1）　主要評価項目<br>治験薬投与後の評価時点「最終投与後」の対象とする血栓について、「最終投与後」の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の割合を両側 5%の Fisher の直接確率検定により群間比較した。検定の結果、有意である場合、NPB-06 群がプラセボ群に対する優越性を検証されたと判断した。<br><br>（2）副次評価項目<br>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）：「最終投与後」の対象とする血栓について、「消失」と評価された症例の割合について、NPB-06 群とプラセボ群の比較を行うこととした。<br>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）：血栓が複数存在する症例について、CT 画像評価委員が「初回投与前」の造影 CT 画像より各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 画像より対象とする血栓を含むすべての血栓の断面積を算出し、対象とする血栓を含むすべての血栓が消失又は縮小した症例の割合をプラセボ群と比較した。<br>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）：対象とする血栓の体積を計測し、「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）の対象とする血栓が「初回投与前」に比べ 50%以上縮小した症例の割合をプラセボ群と比較した。<br>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）：対象とする血栓の血管走行に対する長さを計測し、「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）の対象とする血栓が「初回投与前」に比べ 50%以上縮小した症例の割合をプラセボ群と比較した。<br>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は、対象とする血栓を造影 CT 検査の評価分類に従って評価し、「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）の評価が「消失」、「縮小」の割合をプラセボ群と比較した。<br>⑤ 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）：CT 画像評価委員が「初回投与前」の造影 CT 画像より対象とする血栓の最大径となる断面を決定し、「初回投与後」（初回投与 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、「初回投与後」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の割合をプラセボ群と比較した。<br>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）：CT 画像評価委員が「初回投与前」の造影 CT 画像より対象とする血栓の最大径となる断面を決定し、「初回投与後」、「追加投与（1 回目）後」、「追加投与（2 回目）後」の各評価時点で、「初回投与前」の断面と同様の断面から算出した対象とする血栓の断面積から「初回投与前」からの血栓の縮小率を算出し、各評価時点でプラセボ群と比較した。<br>4) 対象とする血栓の各評価時点の推移<br>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）：「初回投与後」、「追加投与（1 回目）後」（追加投与症例のみ）、「追加投与（2 回目）後」（追加投与症例のみ）の各評価時点で門脈血栓の評価分類別に頻度集計を行い、血栓消失の推移を検討した。また各評価時点でプラセボ群と比較した。なお、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による評価の両方の頻度集計を行うこととした。<br>② 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は、対象とする血栓を超音波ドプラ検査の評価分類に従って評価した「治験薬投与 3 日目（±1 日）」、「初回投与後」、「追加投与（1 回目）後」（追加投与症例のみ）、「追加投与（2 回目）後」（追加投与症例のみ）の各評価時点で門脈血栓の評価分類別に頻度集計を行い、血栓消失の推移を検討した。また各評価時点でプラセボ群と比較した。<br>5) Child-Pugh スコアの改善：実施医療機関の評価担当者が「初回投与 1 日目（治験薬投与前）」、「初回投与後」、「追加投与（1 回目）後」（追加投与症例のみ）、「追加投与（2 回目）後」（追加投与のみ）、最終の治験薬投与 14 日目（±3 日）、最終の治験薬投与 21 日目（±3 日）の各時点で臨床症状（脳症、腹水）及び臨床検査値より算出した Child-Pugh スコアの平均値について、各評価時点でプラセボ群と比較した。<br>6) 臨床検査値の改善：「初回投与 1 日目（治験薬投与前）」、「初回投与後」、「追加投与（1 回目）後」（追加投与症例のみ）、「追加投与（2 回目）後」（追加投与のみ）、最終の治験薬投与 14 日目（±3 日）、最終の治験薬投与 21 日目（±3 日）の各時点の臨床検査値（凝固・線溶系、肝機能等）の平均値について、各評価時点でプラセボ群と比較する。集計項目は、アルブミン、総ビリルビン、プロトロンビン時間、FDP、D-ダイマー、AT-III、TAT とした。 |
| 施設名及び施設数 | [redacted]<br>他 計 56 医療機関 |
| 治験期間 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |

以下に、上記治験の結果を要約した。なお、当該臨床試験の有効性評価の主解析対象集団はFASとした。有効性評価の部分集団の比較の結果（治験総括報告書11.4.2.6参照）、FASと副次的解析対象集団のPPSの結果との間に感度解析の観点から特記すべき差異を認めなかったため、副次評価項目についてはFASによる結果のみを記述した。

安全性評価における曝露状況及び安全性データの収集方法については「2.7.4.1 医薬品への曝露」に記載した（2.7.4.1参照）。

## 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.3.2.1 NPB-06-04/C-01 試験（添付資料番号：5.3.5.1-1）

#### 2.7.3.2.1.1 解析対象集団の構成

最大の解析対象集団（FAS）は、NPB-06 群 36 例、プラセボ群 36 例であり、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）は、NPB-06 群 31 例、プラセボ群 32 例であった。PPS 不採用理由の内訳は、NPB-06 群では中止例が 3 例、主要評価項目の観測値不完全例（中止例 1 例と重複）、併用薬剤及び併用療法違反例、併用禁止検査違反が各 1 例であった。同様にプラセボ群では併用薬剤及び併用療法違反例が 2 例、中止例、主要評価項目の観測値不完全例（中止例 1 例と重複）、併用禁止検査違反が各 1 例であった。

#### 2.7.3.2.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

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 2.7.3.2-1 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。

調整解析として、主要評価項目に関して、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 $\chi^2$ 統計量による検定を行った。その結果、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 参照）。

## 表 2.7.3.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（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) | |

## 2.7.3 臨床的有効性

| | 項目 | NPB-06群 | プラセボ群 | 検定 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 解析対象例数 | 36 | 36 | | |
| 抗凝固薬併用の有無 | 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) | | |
| | 抗血小板薬（経口）## | 2(28.6) | 2(20.0) | | |
| | その他## | 0(0.0) | 0(0.0) | | |
| スクリーニング期の血小板数 | 例数 | 32 | 35 | p=0.202 | 2) |
| ($\times 10^4/\mu L$) | 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$ | 例数 | 36 | 36 | p=0.869 | 2) |
| (g/dL) | 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$ | 例数 | 36 | 36 | p=0.901 | 2) |
| (mg/dL) | 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 | 例数 | 36 | 36 | p=0.480 | 2) |
| (mg/dL) | 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 | 例数 | 36 | 36 | p=0.537 | 2) |
| プロトロンビン時間$（%） | 平均値±標準偏差 | 55.7±10.6 | 57.5±13.9 | | |
| | 中央値 | 57.0 | 58.0 | | |
| | 最小値～最大値 | 28～77 | 12～79 | | |
| 初回投与1日目（投与前）の | 例数 | 36 | 36 | p=0.649 | 2) |
| プロトロンビン時間（%） | 平均値±標準偏差 | 54.2±11.8 | 55.5±11.5 | | |
| | 中央値 | 55.0 | 57.0 | | |
| | 最小値～最大値 | 28～75 | 28～72 | | |
| 初回投与1日目（投与前）の | 例数 | 36 | 36 | p=0.591 | 2) |
| Child-Pughスコア$ | 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 | 例数 | 36 | 36 | p=0.877 | 3) |
| Child-Pugh分類$ | 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 | 例数 | 35 | 35 | p=0.240 | 2) |
| 血栓の大きさ（断面積）（$mm^2$） | 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 | 例数 | 35 | 35 | p=0.661 | 2) |
| 血栓の血管内腔面積（$mm^2$） | 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 | 例数 | 35 | 35 | p=0.047* | 2) |
| 血栓の血管内占有率（%） | 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) | | |
| | 75%以上 | 6(17.1) | 10(28.6) | | |
| その他の門脈血栓の個数（合計） | 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) | | |

## 2.7.3　臨床的有効性

| 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) | |

()各投与群内における構成比率%

#：()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%

##：()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）

### 2.7.3.2.1.3　有効性の結果

(1)　主要評価項目

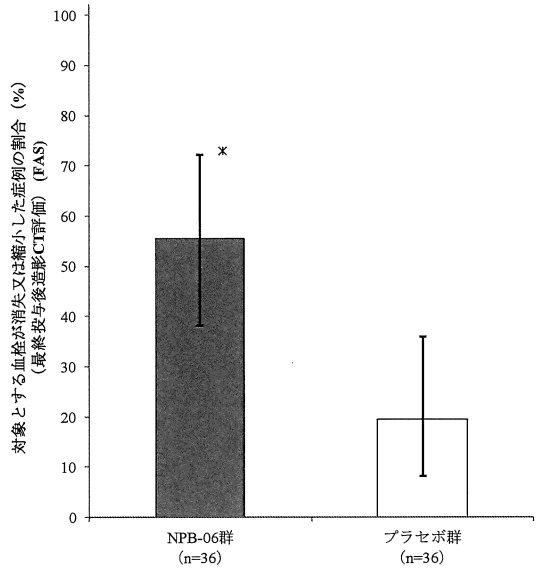
対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）の結果を表 2.7.3.2-2（FAS）及び図 2.7.3.2-1（FAS）、並びに
表 2.7.3.2-3（PPS）及び図 2.7.3.2-2（PPS）に示した。
対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（95%信頼区間）（FAS）は、NPB-06 群 55.6［38.1, 72.1］%（20/36 例）、プラセボ群 19.4［8.2, 36.0］%（7/36 例）、投与群間の差（95%信頼区間）は 36.1［12.0, 57.1］%であり、NPB-06 群はプラセボ群よりも有意に高値を示した（Fisher の直接確率計算法：p=0.003）。PPS においても同様の成績であった。
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 2.7.3.2-2　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 2.7.3.2-1　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）**

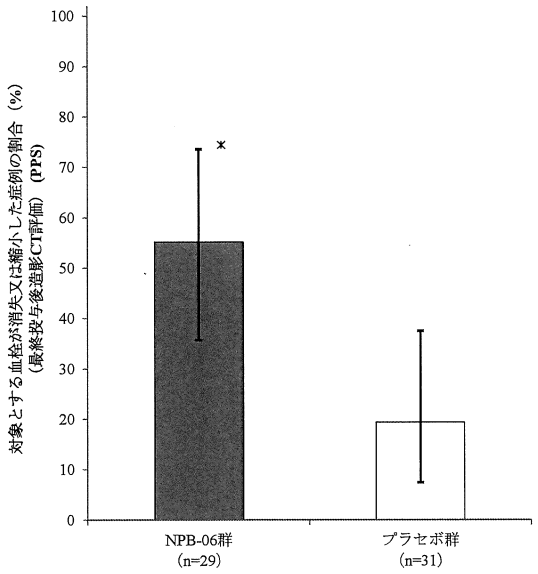
（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　図 11.4-1 を引用）

表 2.7.3.2-3　対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（PPS）

| 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 | 16/29 | 55.2[35.7,73.6] | 35.8[10.0,57.4] | p=0.006* |
| プラセボ群 | 6/31 | 19.4[7.5,37.5] | | |

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 11.4-2 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 2.7.3.2-2　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）（PPS）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　図 11.4-2 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（最終投与後の造影 CT による評価）を表 2.7.3.2-4 に示した。

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。

PPS においても同様の成績であった。

**表 2.7.3.2-4　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）(FAS)**

| 投与群 | 対象とする血栓が消失した例数/評価対象例数 | 対象とする血栓が消失した症例の割合(%)［95%信頼区間］# | 対象とする血栓が消失した症例の割合の差(%)［95%信頼区間］$ | 検定 |
|---|---|---|---|---|
| NPB-06群 | 6/36 | 16.7[6.4,32.8] | 11.1[-13.3,34.6] | p=0.260 |
| プラセボ群 | 2/36 | 5.6[0.7,18.7] | | |

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 11.4-3 を引用）

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（最終投与後の造影 CT による評価）を表 2.7.3.2-5 に示した。

実施医療機関における評価実施者の評価では、その他の門脈血栓として複数存在する症例は 8 例（NPB-06 群 4 例、プラセボ群 4 例）であったが、CT 画像評価委員会において、4 例（NPB-06 群 2 例、プラセボ群 2 例）が、対象とする血栓とその他の血栓がつながっており 1 つの血栓であると判定された。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。

PPS においても同様の成績であった。

**表 2.7.3.2-5　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）(FAS)**

| 投与群 | 複数存在する門脈血栓が消失又は縮小した例数 / 評価対象例数 | 複数存在する門脈血栓が消失又は縮小した症例の割合（%） |
|---|---|---|
| NPB-06群 | 0/2 | 0.0 |
| プラセボ群 | 0/2 | 0.0 |

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.4-5 を引用）

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（最終投与後の造影 CT による評価）を表 2.7.3.2-6 に示した。

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）。

PPS においても同様の成績であった。

**表 2.7.3.2-6　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）（FAS）**

| 投与群 | 対象とする血栓（体積）が消失又は縮小した例数/評価対象例数 | 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]# | 対象とする血栓（体積）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 | 17/36 | 47.2[30.4,64.5] | 30.6[6.3,52.2] | p=0.010* |
| プラセボ群 | 6/36 | 16.7[6.4,32.8] | | |

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 11.4-7 を引用）

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（最終投与後の造影 CT による評価）を表 2.7.3.2-7 に示した。

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。

PPS においても同様の成績であった。

**表 2.7.3.2-7　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）（FAS）**

| 投与群 | 対象とする血栓（長さ）が消失又は縮小した例数/評価対象例数 | 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]# | 対象とする血栓（長さ）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 | 11/36 | 30.6[16.3,48.1] | 13.9[-10.5,37.1] | p=0.266 |
| プラセボ群 | 6/36 | 16.7[6.4,32.8] | | |

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 11.4-9 を引用）

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（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）を表 2.7.3.2-8 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。

PPS においても同様の成績であった。

**表 2.7.3.2-8　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)**

| 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（%） |
|---|---|---|
| NPB-06群 | 16/36 | 44.4 |
| プラセボ群 | 5/36 | 13.9 |

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.4-11 を引用）

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）

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）を表 2.7.3.2-9 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 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。

PPS においても同様の成績であった。

**表 2.7.3.2-9　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)**

| 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 | 14/36 | 38.9[23.1,56.5] | 19.4[-5.0,42.2] | p=0.118 |
| 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 11.4-13 を引用）

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）

対象とする血栓の造影 CT による断面積の縮小率（%）の推移(FAS)を表 2.7.3.2-10、対象とする血栓の造影 CT による体積の縮小率（%）の推移(FAS)を表 2.7.3.2-11、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(FAS)を表 2.7.3.2-12、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(FAS)を表 2.7.3.2-13 に示した。

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）［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。

PPS においても同様の成績であった。

②　対象とする血栓の造影 CT による体積の縮小率（%）の推移

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。

PPS においても同様の成績であった。

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

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。

PPS においても同様の成績であった。

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

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。

PPS においても同様の成績であった（ただし「初回投与 6～9 日目」では p=0.094 であった）。

## 表 2.7.3.2-10　対象とする血栓の造影 CT による断面積の縮小率（%）の推移（FAS）

| | | 要約統計量 | | | | | | 群間差の推定値# | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 最小二乗平均（標準誤差） | 95%信頼区間 | p値 |
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 45.98 | 31.89 | -2.8 | 35.52 | 100.0 | 21.40(7.74) | [5.97,36.84] | p=0.007* |
| | プラセボ群 | 36 | 23.49 | 33.13 | -60.8 | 21.02 | 100.0 | | | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 5 | 57.37 | 32.39 | 0.0 | 68.85 | 77.8 | | | |
| | プラセボ群 | 2 | -20.01 | 24.76 | -37.5 | -20.01 | -2.5 | | | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 72.67 | 27.07 | 20.8 | 79.61 | 100.0 | | | |
| | プラセボ群 | 10 | 46.66 | 35.36 | -2.5 | 41.32 | 100.0 | | | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 55.44 | 32.32 | 0.0 | 62.12 | 100.0 | 29.53(7.69) | [14.18,44.87] | p<0.001* |
| | プラセボ群 | 36 | 24.78 | 33.20 | -37.5 | 19.89 | 100.0 | | | |

#：投与群を因子、対象とする血栓のスクリーニング期の造影CT検査による断面積を共変量とした共分散分析
群間差の推定：NPB-06群-プラセボ群

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.4-15 を引用）

## 表 2.7.3.2-11　対象とする血栓の造影 CT による体積の縮小率（%）の推移（FAS）

| | | 要約統計量 | | | | | | 群間差の推定値# | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 最小二乗平均（標準誤差） | 95%信頼区間 | p値 |
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 37.48 | 35.90 | -16.8 | 34.74 | 100.0 | 29.54(9.06) | [11.46,47.61] | p=0.001* |
| | プラセボ群 | 36 | 7.70 | 40.50 | -126.8 | 7.40 | 100.0 | | | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 5 | 48.19 | 38.28 | 0.0 | 60.51 | 88.5 | | | |
| | プラセボ群 | 2 | -43.96 | 106.87 | -119.5 | -43.96 | 31.6 | | | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 65.17 | 29.47 | 23.0 | 72.30 | 100.0 | | | |
| | プラセボ群 | 10 | 37.13 | 58.00 | -98.8 | 47.01 | 100.0 | | | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 45.50 | 37.48 | -12.7 | 35.45 | 100.0 | 34.69(9.83) | [15.06,54.32] | p<0.001* |
| | プラセボ群 | 36 | 10.66 | 45.26 | -119.5 | 11.66 | 100.0 | | | |

#：投与群を因子、対象とする血栓のスクリーニング期の造影CT検査による体積を共変量とした共分散分析
群間差の推定：NPB-06群-プラセボ群

（資料番号5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01試験　　表11.4-17を引用）

## 表 2.7.3.2-12　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（FAS）

| | | 要約統計量 | | | | | | 群間差の推定値# | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 最小二乗平均（標準誤差） | 95%信頼区間 | p値 |
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 17.96 | 39.67 | -78.1 | 17.29 | 100.0 | 13.16(8.34) | [-3.48,29.81] | p=0.119 |
| | プラセボ群 | 36 | 4.33 | 26.81 | -59.7 | 0.91 | 100.0 | | | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 5 | 17.30 | 52.36 | -59.6 | 24.47 | 82.3 | | | |
| | プラセボ群 | 2 | 16.08 | 48.96 | -18.5 | 16.08 | 50.7 | | | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 40.38 | 38.89 | -10.6 | 36.94 | 100.0 | | | |
| | プラセボ群 | 10 | 34.53 | 48.72 | -58.7 | 41.38 | 100.0 | | | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 26.02 | 41.99 | -78.1 | 19.12 | 100.0 | 14.42(9.37) | [-4.28,33.12] | p=0.128 |
| | プラセボ群 | 36 | 10.65 | 34.05 | -59.7 | 6.97 | 100.0 | | | |

#：投与群を因子、対象とする血栓のスクリーニング期の造影CT検査による血管の走行に平行な長さを共変量とした共分散分析
群間差の推定：NPB-06群-プラセボ群

（資料番号5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01試験　　表11.4-19を引用）

## 表 2.7.3.2-13　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（FAS）

| | | 要約統計量 | | | | | | 群間差の推定値# | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 最小二乗平均（標準誤差） | 95%信頼区間 | p値 |
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 36.24 | 37.80 | -43.7 | 29.34 | 100.0 | 19.00(8.79) | [1.46,36.54] | p=0.034* |
| | プラセボ群 | 36 | 15.86 | 33.01 | -64.1 | 10.58 | 100.0 | | | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 5 | 53.61 | 31.12 | 0.0 | 64.90 | 75.8 | | | |
| | プラセボ群 | 2 | -41.69 | 4.51 | -44.9 | -41.69 | -38.5 | | | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 61.59 | 34.93 | 1.3 | 66.02 | 100.0 | | | |
| | プラセボ群 | 10 | 41.66 | 35.84 | 0.0 | 35.42 | 100.0 | | | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 46.48 | 38.12 | -43.7 | 51.46 | 100.0 | 27.97(9.13) | [9.75,46.18] | p=0.003* |
| | プラセボ群 | 36 | 17.69 | 35.70 | -64.1 | 10.58 | 100.0 | | | |

#：投与群を因子、対象とする血栓のスクリーニング期の造影CT検査による血管内占有率を共変量とした共分散分析
群間差の推定：NPB-06群-プラセボ群

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.4-21 を引用）

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）

対象とする血栓の評価分類の推移（CT画像評価委員による造影CT評価）を表2.7.3.2-14及び図 2.7.3.2-3 に示した。

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、「不変」及び「悪化」の割合はプラセボ群で高かった。投与群間の評価分類に有意な差異を認めた（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）。

**表 2.7.3.2-14　対象とする血栓の評価分類の推移（CT 画像評価委員による造影 CT 評価）（FAS）**

| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 消失 | 縮小 | やや縮小 | 不変 | 悪化 | p値# |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 5(13.9) | 9(25.0) | 13(36.1) | 8(22.2) | 1(2.8) | p=0.003* |
| | プラセボ群 | 36 | 1(2.8) | 6(16.7) | 9(25.0) | 13(36.1) | 7(19.4) | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 5 | 0(0.0) | 4(80.0) | 0(0.0) | 1(20.0) | 0(0.0) | |
| | プラセボ群 | 2 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(100.0) | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 3(25.0) | 6(50.0) | 2(16.7) | 1(8.3) | 0(0.0) | |
| | プラセボ群 | 10 | 2(20.0) | 2(20.0) | 3(30.0) | 2(20.0) | 1(10.0) | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 6(16.7) | 14(38.9) | 8(22.2) | 8(22.2) | 0(0.0) | p<0.001* |
| | プラセボ群 | 36 | 2(5.6) | 5(13.9) | 8(22.2) | 14(38.9) | 7(19.4) | |

#：2標本Wilcoxon検定

*：p<0.05

()各評価対象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 11.4-23 を引用）

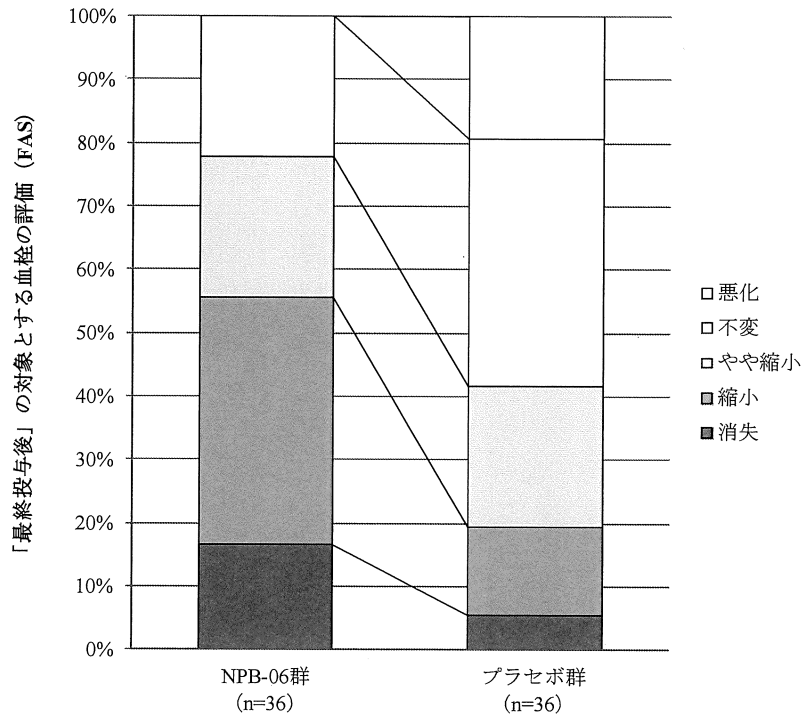



**図 2.7.3.2-3　「最終投与後」の対象とする血栓の評価（FAS）**

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　図 11.4-3 を引用）

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）

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）を表 2.7.3.2-15 に示した。

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、「やや縮小」、「不変」及び「悪化」の割合はプラセボ群で高かった。投与群間の評価分類に有意な差異を認めた（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）。

**表 2.7.3.2-15　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）（FAS）**

| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 消失 | 縮小 | やや縮小 | 不変 | 悪化 | p値# |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 2(5.6) | 9(25.0) | 9(25.0) | 15(41.7) | 1(2.8) | p=0.030* |
| | プラセボ群 | 36 | 1(2.8) | 2(5.6) | 10(27.8) | 20(55.6) | 3(8.3) | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 5 | 1(20.0) | 2(40.0) | 1(20.0) | 1(20.0) | 0(0.0) | |
| | プラセボ群 | 2 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(50.0) | 1(50.0) | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 2(16.7) | 7(58.3) | 2(16.7) | 1(8.3) | 0(0.0) | |
| | プラセボ群 | 10 | 0(0.0) | 4(40.0) | 4(40.0) | 1(10.0) | 1(10.0) | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 5(13.9) | 11(30.6) | 4(11.1) | 15(41.7) | 1(2.8) | p=0.006* |
| | プラセボ群 | 36 | 1(2.8) | 4(11.1) | 6(16.7) | 21(58.3) | 4(11.1) | |

#：2標本Wilcoxon検定

*：p<0.05

()各評価対象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 11.4-25 を引用）

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）
対象とする血栓の評価分類の推移（超音波ドプラ評価）を表 2.7.3.2-16 に示した。

(1)　群間比較

「初回投与 3 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、「不変」及び「悪化」の割合はプラセボ群で高かった。

「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、「やや縮小」、「不変」及び「悪化」の割合はプラセボ群で高かった。

「最終投与後」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、「不変」及び「悪化」の割合はプラセボ群で高かった。

初回投与 3 日目、初回投与 6～9 日目及び最終投与後について 2 標本 Wilcoxon 検定による群間比較を行った結果、それぞれ有意な差を認めた（2 標本 Wilcoxon 検定：p=0.007、p=0.009、p=0.002）。

PPS においても同様の成績であった。

(2)　群内比較

NPB-06 群において「初回投与 3 日目」と比較して「初回投与 6～9 日目」は「消失」、「縮小」及び「やや縮小」の割合の上昇と、「不変」の割合の低下を認めた。「最終投与後」でも、「消失」及び「縮小」の割合の上昇と、「やや縮小」及び「不変」の割合の低下を認めた。

プラセボ群では「初回投与 6～9 日目」において「消失」及び「やや縮小」の割合の上昇と、「不変」及び「悪化」の割合の低下を認めた。「最終投与後」でも、「消失」及び「縮小」の割合の上昇と、「やや縮小」、「不変」及び「悪化」の割合の低下を認めた。

初回投与 6～9 日目について投与群ごとに初回投与 3 日目との 1 標本 Wilcoxon 検定による群内比較を行った結果、NPB-06 群では p=0.003、プラセボ群では p=0.001 であった。「最終投与後」との比較でも同様に、NPB-06 群では $p<0.001$、プラセボ群では p=0.021 であった。

PPS においても同様の成績であった。

## 表 2.7.3.2-16 対象とする血栓の評価分類の推移（超音波ドプラ評価）(FAS)

| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 消失 | 縮小 | やや縮小 | 不変 | 悪化 | p値 各時点における群間比較# | p値 初回投与3日目との群内比較$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 初回投与3日目 | NPB-06群 | 36 | 1(2.8) | 5(13.9) | 5(13.9) | 25(69.4) | 0(0.0) | p=0.007* | |
| | プラセボ群 | 36 | 0(0.0) | 0(0.0) | 4(11.1) | 29(80.6) | 3(8.3) | | |
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 4(11.1) | 6(16.7) | 11(30.6) | 15(41.7) | 0(0.0) | p=0.009* | p=0.003* |
| | プラセボ群 | 36 | 1(2.8) | 0(0.0) | 12(33.3) | 21(58.3) | 2(5.6) | | p=0.001* |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 17 | 2(11.8) | 10(58.8) | 4(23.5) | 1(5.9) | 0(0.0) | | |
| | プラセボ群 | 12 | 0(0.0) | 2(16.7) | 8(66.7) | 2(16.7) | 0(0.0) | | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 2(16.7) | 7(58.3) | 3(25.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | | |
| | プラセボ群 | 10 | 0(0.0) | 5(50.0) | 3(30.0) | 2(20.0) | 0(0.0) | | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 8(22.2) | 9(25.0) | 3(8.3) | 16(44.4) | 0(0.0) | p=0.002* | p<0.001* |
| | プラセボ群 | 36 | 1(2.8) | 5(13.9) | 3(8.3) | 25(69.4) | 2(5.6) | | p=0.021* |

#：2標本Wilcoxon検定
$：1標本Wilcoxon検定
*：p<0.05
0各評価対象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 11.4-27 を引用）

5） Child-Pugh スコアの改善

Child-Pugh スコア及び変化量の推移を表 2.7.3.2-17 に示した。

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。

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。

PPS においても同様の成績であった。

## 表 2.7.3.2-17 Child-Pugh スコア及び変化量の推移(FAS)

| 時期 | 投与群 | 実測値 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 変化量 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 群間差の推定# 最小二乗平均（標準誤差） | 95%信頼区間 | p値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 初回投与1日目（投与前） | NPB-06群 | 36 | 7.9 | 1.6 | 5 | 7.0 | 12 | | | | | | | | | |
| | プラセボ群 | 36 | 8.1 | 1.5 | 5 | 8.0 | 11 | | | | | | | | | |
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 7.7 | 1.4 | 5 | 7.5 | 11 | 36 | -0.2 | 0.9 | -2 | 0.0 | 2 | 0.0(0.2) | [-0.4,0.3] | p=0.828 |
| | プラセボ群 | 36 | 7.9 | 1.5 | 5 | 7.5 | 11 | 36 | -0.2 | 0.7 | -2 | 0.0 | 1 | | | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 17 | 7.6 | 1.3 | 5 | 7.0 | 10 | 17 | -0.2 | 0.8 | -2 | 0.0 | 1 | | | |
| | プラセボ群 | 12 | 7.3 | 1.7 | 5 | 7.0 | 11 | 12 | -0.7 | 0.8 | -2 | -0.5 | 0 | | | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 7.3 | 1.4 | 5 | 7.0 | 10 | 12 | -0.1 | 0.8 | -2 | 0.0 | 1 | | | |
| | プラセボ群 | 10 | 7.4 | 1.9 | 5 | 7.0 | 11 | 10 | -0.7 | 1.1 | -3 | -1.0 | 1 | | | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 7.7 | 1.4 | 5 | 7.5 | 11 | 36 | -0.2 | 0.9 | -2 | 0.0 | 2 | 0.0(0.2) | [-0.3,0.4] | p=0.814 |
| | プラセボ群 | 36 | 7.8 | 1.5 | 5 | 7.5 | 11 | 36 | -0.3 | 0.8 | -3 | 0.0 | 1 | | | |
| 投与後観察期14日目 | NPB-06群 | 36 | 7.5 | 1.5 | 5 | 7.0 | 11 | 36 | -0.3 | 0.9 | -2 | 0.0 | 2 | -0.1(0.2) | [-0.5,0.3] | p=0.557 |
| | プラセボ群 | 36 | 7.8 | 1.6 | 5 | 7.5 | 11 | 36 | -0.3 | 0.8 | -2 | 0.0 | 1 | | | |
| 投与後観察期21日目 | NPB-06群 | 36 | 7.5 | 1.6 | 5 | 7.5 | 11 | 36 | -0.4 | 1.2 | -3 | 0.0 | 3 | -0.1(0.2) | [-0.6,0.4] | p=0.635 |
| | プラセボ群 | 36 | 7.8 | 1.6 | 5 | 8.0 | 11 | 36 | -0.3 | 0.9 | -3 | 0.0 | 1 | | | |

#：投与群を因子，初回投与1日目のChild-Pughスコアを共変量とした共分散分析
群間差の推定：NPB-06群-プラセボ群

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.4-29 を引用）

6)　臨床検査値の改善

①　総ビリルビン値及び変化量の推移(mg/dL)

総ビリルビン及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.3.2-18 に示した。

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 0.04（0.10）[-0.15, 0.24]（p=0.649）、「最終投与後」では-0.12（0.12）[-0.37, 0.12]（p=0.321）、「投与後観察期 14 日目」では-0.11（0.13）[-0.36, 0.14]（p=0.379）、「投与後観察期 21 日目」では-0.12（0.12）[-0.36, 0.12]（p=0.328）であった。

総ビリルビン値に関して、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。

PPS においても同様の成績であった。

②　アルブミン値及び変化量の推移(g/dL)

アルブミン検査値及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.3.2-19 に示した。

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 0.00（0.06）[-0.13, 0.12]（p=0.983）、「最終投与後」では-0.03（0.06）[-0.15, 0.10]（p=0.654）、「投与後観察期 14 日目」では 0.04（0.07）[-0.09, 0.18]（p=0.526）、「投与後観察期 21 日目」では-0.01（0.07）[-0.15, 0.13]（p=0.870）であった。

アルブミン値に関して、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。

PPS においても同様の成績であった。

③　プロトロンビン時間及び変化量の推移

(i) PT（秒）及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.3.2-20 に示した。

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 0.63（0.71）[-0.78, 2.05]（p=0.374）、「最終投与後」では 0.38（0.77）[-1.16, 1.92]（p=0.623）、「投与後観察期 14 日目」では 0.32（0.76）[-1.20, 1.85]（p=0.672）、「投与後観察期 21 日目」では 1.12（1.20）[-1.27, 3.50]（p=0.353）であった。

PT（秒）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。

PPS においても同様の成績であった。

(ii) PT（活性値）（%）及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.3.2-21 に示した。

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-2.1（2.0）[-6.1, 1.8]（p=0.282）、「最終投与後」では-1.3（2.1）[-5.5, 3.0]（p=0.551）、「投与後観察期 14 日目」では-0.4（2.2）[-4.7, 3.9]（p=0.847）、「投与後観察期 21 日目」では-0.7（2.3）[-5.2, 3.8]（p=0.770）であった。

PT（活性値）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。

PPS においても同様の成績であった。

（iii）PT（国際標準比）及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.3.2-22 に示した。

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 0.057（0.063）［-0.068, 0.182］（p=0.367）、「最終投与後」では 0.035（0.069）［-0.102, 0.171］（p=0.614）、「投与後観察期 14 日目」では 0.030（0.068）［-0.105, 0.165］（p=0.661）、「投与後観察期 21 日目」では 0.100（0.106）［-0.111, 0.311］（p=0.349）であった。

PT（国際標準比）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。

PPS においても同様の成績であった。

④ FDP 値及び変化量の推移(μg/mL)

FDP 及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.3.2-23 に示した。

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-8.9（1.8）［-12.6, -5.2］（p<0.001）、「最終投与後」では-9.1（1.9）［-13.0, -5.2］（p<0.001）、「投与後観察期 14 日目」では-8.9（2.0）［-13.0, -4.8］（p<0.001）、「投与後観察期 21 日目」では-6.4（2.1）［-10.5, -2.3］（p=0.002）であった。

FDP に関して、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。

PPS においても同様の成績であった。

⑤ D-ダイマー値及び変化量の推移(μg/mL)

D-ダイマー及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.3.2-24 に示した。

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-2.876（0.673）［-4.218, -1.534］（p<0.001）、「最終投与後」では-3.083（0.755）［-4.589, -1.576］（p<0.001）、「投与後観察期 14 日目」では-3.000（0.756）［-4.509, -1.492］（p<0.001）、「投与後観察期 21 日目」では-2.361（0.749）［-3.855, -0.867］（p=0.002）であった。

D-ダイマーに関して、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。

PPS においても同様の成績であった。

⑥ アンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）及び変化量の推移(%)

AT-Ⅲ検査値及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.3.2-25 に示した。

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 47.4（3.2）［41.0, 53.8］（p<0.001）、「最終投与後」では 57.3（3.8）［49.6, 64.9］（p<0.001）、「投与後観察期 14 日目」では 35.3（4.3）［26.6, 44.0］（p<0.001）、「投与後観察期 21 日目」では 28.7（5.1）［18.6, 38.8］（p<0.001）であった。

AT-III に関して、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。
PPS においても同様の成績であった。

⑦　トロンビン・アンチトロンビン III 複合体（TAT）及び変化量の推移(ng/mL)
TAT 及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.3.2-26 に示した。
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-1.69（0.90）［-3.48, 0.10］（p=0.063）、「最終投与後」では-4.43（2.13）［-8.68, -0.18］（p=0.041）、
「投与後観察期 14 日目」では-5.02（2.09）［-9.19, -0.84］（p=0.019）、「投与後観察期 21 日目」では-3.55（1.98）［-7.49, 0.40］（p=0.077）であった。
TAT に関して、「最終投与後」及び「投与後観察期 14 日目」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。
PPS においても同様の成績であった。

## 表 2.7.3.2-18　総ビリルビン検査値及び変化量の推移(FAS)

| | | 実測値 | | | | | | 変化量 | | | | | | 群間差の推定# | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 最小二乗平均（標準誤差） | 95%信頼区間 | p値 |
| 初回投与1日目（投与前） | NPB-06群 | 36 | 1.45 | 0.76 | 0.6 | 1.20 | 4.3 | | | | | | | | | |
| | プラセボ群 | 36 | 1.47 | 1.95 | 0.4 | 1.00 | 12.3 | | | | | | | | | |
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 1.49 | 0.76 | 0.5 | 1.30 | 3.7 | 36 | 0.04 | 0.41 | -0.7 | 0.00 | 1.6 | 0.04(0.10) | [-0.15,0.24] | p=0.649 |
| | プラセボ群 | 36 | 1.48 | 2.30 | 0.3 | 0.90 | 14.5 | 36 | 0.00 | 0.50 | -0.8 | 0.00 | 2.2 | | | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 17 | 1.45 | 0.61 | 0.6 | 1.40 | 2.5 | 17 | 0.00 | 0.38 | -0.9 | 0.00 | 0.7 | | | |
| | プラセボ群 | 12 | 2.18 | 3.84 | 0.5 | 1.00 | 14.3 | 12 | 0.22 | 0.63 | -0.5 | 0.10 | 2.0 | | | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 1.44 | 0.69 | 0.6 | 1.15 | 2.6 | 12 | 0.12 | 0.28 | -0.4 | 0.10 | 0.6 | | | |
| | プラセボ群 | 10 | 2.74 | 5.17 | 0.5 | 1.10 | 17.4 | 10 | 0.62 | 1.61 | -0.3 | 0.20 | 5.1 | | | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 1.44 | 0.77 | 0.5 | 1.25 | 3.7 | 36 | -0.01 | 0.41 | -0.9 | -0.10 | 1.6 | -0.12(0.12) | [-0.37,0.12] | p=0.321 |
| | プラセボ群 | 36 | 1.59 | 2.76 | 0.3 | 1.00 | 17.4 | 36 | 0.12 | 0.91 | -0.8 | 0.00 | 5.1 | | | |
| 投与後観察期14日目 | NPB-06群 | 36 | 1.42 | 0.81 | 0.5 | 1.25 | 3.7 | 36 | -0.03 | 0.47 | -0.9 | -0.10 | 1.6 | -0.11(0.13) | [-0.36,0.14] | p=0.379 |
| | プラセボ群 | 36 | 1.57 | 2.77 | 0.3 | 0.90 | 17.4 | 36 | 0.09 | 0.91 | -0.8 | 0.00 | 5.1 | | | |
| 投与後観察期21日目 | NPB-06群 | 36 | 1.44 | 0.80 | 0.5 | 1.30 | 3.7 | 36 | 0.00 | 0.44 | -0.9 | -0.10 | 1.6 | -0.12(0.12) | [-0.36,0.12] | p=0.328 |
| | プラセボ群 | 36 | 1.60 | 2.77 | 0.3 | 0.95 | 17.4 | 36 | 0.13 | 0.91 | -0.8 | 0.00 | 5.1 | | | |

#：投与群を因子，初回投与1日目の総ビリルビン値（mg/dL）を共変量とした共分散分析
群間差の推定：NPB-06群-プラセボ群

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.4-31 を引用）

## 表 2.7.3.2-19　アルブミン検査値及び変化量の推移(FAS)

| | | 実測値 | | | | | | 変化量 | | | | | | 群間差の推定# | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 最小二乗平均（標準誤差） | 95%信頼区間 | p値 |
| 初回投与1日目（投与前） | NPB-06群 | 36 | 3.16 | 0.56 | 2.0 | 3.20 | 4.2 | | | | | | | | | |
| | プラセボ群 | 36 | 3.13 | 0.33 | 2.6 | 3.10 | 3.9 | | | | | | | | | |
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 3.23 | 0.60 | 2.1 | 3.35 | 4.2 | 36 | 0.06 | 0.27 | -0.6 | 0.10 | 0.7 | 0.00(0.06) | [-0.13,0.12] | p=0.983 |
| | プラセボ群 | 36 | 3.20 | 0.40 | 2.4 | 3.10 | 4.1 | 36 | 0.07 | 0.26 | -0.5 | 0.00 | 0.7 | | | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 17 | 3.18 | 0.61 | 2.1 | 3.20 | 4.3 | 17 | -0.01 | 0.34 | -0.6 | -0.10 | 0.6 | | | |
| | プラセボ群 | 12 | 3.26 | 0.44 | 2.3 | 3.40 | 3.8 | 12 | 0.10 | 0.19 | -0.3 | 0.15 | 0.4 | | | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 3.28 | 0.63 | 2.1 | 3.40 | 4.3 | 12 | 0.02 | 0.35 | -0.4 | 0.05 | 0.6 | | | |
| | プラセボ群 | 10 | 3.27 | 0.41 | 2.4 | 3.40 | 3.8 | 10 | 0.10 | 0.19 | -0.2 | 0.15 | 0.3 | | | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 3.17 | 0.59 | 2.1 | 3.35 | 4.3 | 36 | 0.01 | 0.29 | -0.6 | 0.10 | 0.6 | -0.03(0.06) | [-0.15,0.10] | p=0.654 |
| | プラセボ群 | 36 | 3.17 | 0.38 | 2.4 | 3.10 | 4.1 | 36 | 0.04 | 0.23 | -0.5 | 0.00 | 0.5 | | | |
| 投与後観察期14日目 | NPB-06群 | 36 | 3.26 | 0.56 | 2.1 | 3.40 | 4.2 | 36 | 0.09 | 0.32 | -0.6 | 0.10 | 1.2 | 0.04(0.07) | [-0.09,0.18] | p=0.526 |
| | プラセボ群 | 36 | 3.19 | 0.41 | 2.4 | 3.10 | 4.1 | 36 | 0.05 | 0.25 | -0.5 | 0.00 | 0.7 | | | |
| 投与後観察期21日目 | NPB-06群 | 36 | 3.23 | 0.60 | 2.1 | 3.35 | 4.4 | 36 | 0.07 | 0.34 | -0.6 | 0.10 | 1.3 | -0.01(0.07) | [-0.15,0.13] | p=0.870 |
| | プラセボ群 | 36 | 3.21 | 0.43 | 2.4 | 3.10 | 4.1 | 36 | 0.08 | 0.26 | -0.5 | 0.10 | 0.6 | | | |

#：投与群を因子，初回投与1日目のアルブミン値（g/dL）を共変量とした共分散分析
群間差の推定：NPB-06群-プラセボ群

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11-4-33 を引用）

## 表 2.7.3.2-20　プロトロンビン時間検査値及び変化量の推移（PT（秒））(FAS)

| | | 実測値 | | | | | | 変化量 | | | | | | 群間差の推定# | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 最小二乗平均（標準誤差） | 95%信頼区間 | p値 |
| 初回投与1日目（投与前） | NPB-06群 | 36 | 15.88 | 2.63 | 13.0 | 15.10 | 24.1 | | | | | | | | | |
| | プラセボ群 | 36 | 15.59 | 2.42 | 13.4 | 14.95 | 23.6 | | | | | | | | | |
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 16.49 | 4.26 | 13.3 | 15.20 | 37.2 | 36 | 0.61 | 4.22 | -4.1 | 0.00 | 24.2 | 0.63(0.71) | [-0.78,2.05] | p=0.374 |
| | プラセボ群 | 36 | 15.65 | 2.47 | 12.8 | 15.05 | 22.9 | 36 | 0.06 | 1.03 | -1.8 | 0.00 | 3.8 | | | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 17 | 16.28 | 3.78 | 12.9 | 15.00 | 29.4 | 17 | 0.05 | 2.46 | -5.4 | 0.20 | 5.3 | | | |
| | プラセボ群 | 12 | 15.98 | 4.32 | 13.4 | 14.80 | 29.1 | 12 | 0.55 | 1.66 | -0.9 | 0.25 | 5.5 | | | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 15.54 | 1.78 | 13.1 | 14.85 | 18.4 | 12 | -0.09 | 2.07 | -6.1 | 0.55 | 1.5 | | | |
| | プラセボ群 | 10 | 16.23 | 4.68 | 13.1 | 15.15 | 28.8 | 10 | 0.65 | 1.74 | -0.9 | 0.30 | 5.2 | | | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 16.50 | 4.53 | 13.1 | 15.10 | 37.2 | 36 | 0.63 | 4.45 | -6.1 | 0.15 | 24.2 | 0.38(0.77) | [-1.16,1.92] | p=0.623 |
| | プラセボ群 | 36 | 15.88 | 3.10 | 13.1 | 15.15 | 28.8 | 36 | 0.29 | 1.31 | -1.7 | 0.00 | 5.2 | | | |
| 投与後観察期14日目 | NPB-06群 | 36 | 16.36 | 4.58 | 13.1 | 15.00 | 37.2 | 36 | 0.48 | 4.43 | -5.4 | 0.00 | 24.2 | 0.32(0.76) | [-1.20,1.85] | p=0.672 |
| | プラセボ群 | 36 | 15.80 | 2.89 | 12.8 | 15.00 | 26.7 | 36 | 0.21 | 1.15 | -1.7 | -0.05 | 3.8 | | | |
| 投与後観察期21日目 | NPB-06群 | 36 | 17.18 | 8.12 | 13.0 | 15.10 | 58.2 | 36 | 1.31 | 7.12 | -5.6 | -0.05 | 34.1 | 1.12(1.20) | [-1.27,3.50] | p=0.353 |
| | プラセボ群 | 36 | 15.69 | 2.56 | 12.9 | 15.00 | 23.4 | 36 | 0.10 | 1.03 | -1.7 | -0.05 | 3.8 | | | |

#：投与群を因子，初回投与1日目のPT（秒）を共変量とした共分散分析
群間差の推定：NPB-06群-プラセボ群

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.4-35 を引用）

## 表 2.7.3.2-21 プロトロンビン時間検査値及び変化量の推移（PT（活性値）（%））（FAS）

| | | 実測値 | | | | | | 変化量 | | | | | | 群間差の推定# | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 最小二乗平均（標準誤差） | 95%信頼区間 | p値 |
| 初回投与1日目（投与前） | NPB-06群 | 36 | 54.2 | 11.8 | 28 | 55.0 | 75 | | | | | | | | | |
| | プラセボ群 | 36 | 55.5 | 11.5 | 28 | 57.0 | 72 | | | | | | | | | |
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 52.5 | 12.2 | 17 | 54.5 | 72 | 36 | -1.8 | 10.9 | -58 | 0.0 | 11 | -2.1(2.0) | [-6.1,1.8] | p=0.282 |
| | プラセボ群 | 36 | 55.6 | 12.3 | 30 | 56.5 | 78 | 36 | 0.1 | 5.7 | -15 | 0.0 | 16 | | | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 17 | 53.4 | 12.7 | 22 | 56.0 | 77 | 17 | 0.0 | 9.1 | -13 | -2.0 | 21 | | | |
| | プラセボ群 | 12 | 56.7 | 14.2 | 22 | 58.0 | 71 | 12 | -0.2 | 5.3 | -6 | -1.5 | 9 | | | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 55.2 | 11.2 | 40 | 57.5 | 75 | 12 | -0.5 | 8.3 | -11 | -4.5 | 16 | | | |
| | プラセボ群 | 10 | 56.5 | 16.4 | 22 | 55.5 | 75 | 10 | 0.0 | 5.6 | -6 | -1.5 | 10 | | | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 52.8 | 12.1 | 17 | 56.0 | 75 | 36 | -1.4 | 12.1 | -58 | -0.5 | 21 | -1.3(2.1) | [-5.5,3.0] | p=0.551 |
| | プラセボ群 | 36 | 55.1 | 13.0 | 22 | 55.5 | 75 | 36 | -0.4 | 5.2 | -15 | 0.0 | 10 | | | |
| 投与後観察期14日目 | NPB-06群 | 36 | 54.0 | 12.8 | 17 | 57.0 | 75 | 36 | -0.2 | 12.1 | -58 | 0.0 | 21 | -0.4(2.2) | [-4.7,3.9] | p=0.847 |
| | プラセボ群 | 36 | 55.4 | 13.2 | 24 | 56.0 | 78 | 36 | -0.1 | 5.5 | -15 | 0.5 | 9 | | | |
| 投与後観察期21日目 | NPB-06群 | 36 | 53.9 | 14.5 | 10 | 56.5 | 76 | 36 | -0.4 | 12.5 | -58 | 0.5 | 21 | -0.7(2.3) | [-5.2,3.8] | p=0.770 |
| | プラセボ群 | 36 | 55.6 | 12.9 | 29 | 56.0 | 77 | 36 | 0.1 | 5.5 | -15 | 0.5 | 12 | | | |

#：投与群を因子，初回投与1日目のPT（活性値）（%）を共変量とした共分散分析
群間差の推定：NPB-06群-プラセボ群
血液の凝固が得られず、プロトロンビン時間が80秒を超える場合、PT（活性値）（%）は「0%」とする

（資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 表 11.4-37 を引用）

## 表 2.7.3.2-22 プロトロンビン時間検査値及び変化量の推移（PT（国際標準比））（FAS）

| | | 実測値 | | | | | | 変化量 | | | | | | 群間差の推定# | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 最小二乗平均（標準誤差） | 95%信頼区間 | p値 |
| 初回投与1日目（投与前） | NPB-06群 | 36 | 1.399 | 0.230 | 1.15 | 1.325 | 2.13 | | | | | | | | | |
| | プラセボ群 | 36 | 1.375 | 0.212 | 1.18 | 1.325 | 2.07 | | | | | | | | | |
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 1.454 | 0.378 | 1.17 | 1.340 | 3.29 | 36 | 0.055 | 0.373 | -0.36 | 0.000 | 2.14 | 0.057(0.063) | [-0.068,0.182] | p=0.367 |
| | プラセボ群 | 36 | 1.380 | 0.216 | 1.13 | 1.325 | 2.01 | 36 | 0.005 | 0.091 | -0.16 | 0.000 | 0.33 | | | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 17 | 1.436 | 0.336 | 1.13 | 1.320 | 2.60 | 17 | 0.004 | 0.218 | -0.48 | 0.020 | 0.47 | | | |
| | プラセボ群 | 12 | 1.403 | 0.378 | 1.18 | 1.290 | 2.55 | 12 | 0.043 | 0.148 | -0.10 | 0.020 | 0.48 | | | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 1.370 | 0.159 | 1.15 | 1.305 | 1.63 | 12 | -0.011 | 0.185 | -0.55 | 0.050 | 0.13 | | | |
| | プラセボ群 | 10 | 1.426 | 0.411 | 1.15 | 1.320 | 2.53 | 10 | 0.053 | 0.158 | -0.08 | 0.020 | 0.46 | | | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 1.454 | 0.401 | 1.15 | 1.330 | 3.29 | 36 | 0.055 | 0.394 | -0.55 | 0.000 | 2.14 | 0.035(0.069) | [-0.102,0.171] | p=0.614 |
| | プラセボ群 | 36 | 1.399 | 0.272 | 1.15 | 1.335 | 2.53 | 36 | 0.024 | 0.116 | -0.15 | 0.000 | 0.46 | | | |
| 投与後観察期14日目 | NPB-06群 | 36 | 1.441 | 0.406 | 1.15 | 1.320 | 3.29 | 36 | 0.042 | 0.393 | -0.49 | 0.000 | 2.14 | 0.030(0.068) | [-0.105,0.165] | p=0.661 |
| | プラセボ群 | 36 | 1.392 | 0.253 | 1.13 | 1.310 | 2.34 | 36 | 0.017 | 0.102 | -0.15 | -0.005 | 0.33 | | | |
| 投与後観察期21日目 | NPB-06群 | 36 | 1.514 | 0.719 | 1.14 | 1.325 | 5.15 | 36 | 0.115 | 0.631 | -0.51 | 0.000 | 3.02 | 0.100(0.106) | [-0.111,0.311] | p=0.349 |
| | プラセボ群 | 36 | 1.383 | 0.224 | 1.14 | 1.310 | 2.05 | 36 | 0.008 | 0.091 | -0.15 | -0.005 | 0.33 | | | |

#：投与群を因子，初回投与1日目のPT（国際標準比）を共変量とした共分散分析
群間差の推定：NPB-06群-プラセボ群
血液の凝固が得られず、プロトロンビン時間が80秒を超える場合、PT（国際標準比）は欠測とする

（資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 表 11.4-39 を引用）

## 表 2.7.3.2-23 FDP 検査値及び変化量の推移(FAS)

| | | 実測値 | | | | | | 変化量 | | | | | | 群間差の推定# | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 最小二乗平均（標準誤差） | 95%信頼区間 | p値 |
| 初回投与1日目（投与前） | NPB-06群 | 36 | 16.2 | 17.7 | 0 | 7.5 | 68 | | | | | | | | | |
| | プラセボ群 | 36 | 15.9 | 16.1 | 0 | 9.5 | 66 | | | | | | | | | |
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 7.0 | 8.4 | 0 | 4.5 | 36 | 36 | -9.2 | 10.6 | -43 | -5.0 | 0 | -8.9(1.8) | [-12.6,-5.2] | p<0.001* |
| | プラセボ群 | 36 | 15.7 | 16.9 | 0 | 9.0 | 67 | 36 | -0.2 | 9.1 | -23 | 0.0 | 28 | | | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 17 | 4.3 | 5.2 | 0 | 3.0 | 18 | 17 | -10.1 | 10.7 | -30 | -7.0 | 4 | | | |
| | プラセボ群 | 12 | 10.2 | 8.6 | 3 | 6.5 | 34 | 12 | -1.3 | 6.6 | -20 | -0.5 | 8 | | | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 2.8 | 3.3 | 0 | 3.0 | 11 | 12 | -7.8 | 8.4 | -28 | -5.0 | 0 | | | |
| | プラセボ群 | 10 | 8.9 | 7.1 | 0 | 6.5 | 24 | 10 | -3.3 | 7.2 | -21 | -1.5 | 6 | | | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 5.7 | 7.9 | 0 | 3.0 | 36 | 36 | -10.5 | 11.5 | -43 | -6.0 | 4 | -9.1(1.9) | [-13.0,-5.2] | p<0.001* |
| | プラセボ群 | 36 | 14.6 | 17.0 | 0 | 9.0 | 67 | 36 | -1.3 | 9.4 | -23 | 0.0 | 28 | | | |
| 投与後観察期14日目 | NPB-06群 | 36 | 6.8 | 8.4 | 0 | 3.5 | 36 | 36 | -9.4 | 11.1 | -43 | -4.5 | 4 | -8.9(2.0) | [-13.0,-4.8] | p<0.001* |
| | プラセボ群 | 36 | 15.5 | 17.6 | 0 | 9.0 | 67 | 36 | -0.3 | 10.1 | -23 | 0.0 | 28 | | | |
| 投与後観察期21日目 | NPB-06群 | 36 | 9.3 | 10.3 | 0 | 5.5 | 41 | 36 | -6.9 | 11.3 | -43 | -3.5 | 6 | -6.4(2.1) | [-10.5,-2.3] | p=0.002* |
| | プラセボ群 | 36 | 15.5 | 16.9 | 0 | 9.5 | 67 | 36 | -0.4 | 9.9 | -23 | 0.5 | 28 | | | |

#：投与群を因子，初回投与1日目のFDP（μg/mL）を共変量とした共分散分析
群間差の推定：NPB-06群-プラセボ群

（資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 表 11.4-41 を引用）

## 表 2.7.3.2-24 D-ダイマー検査値及び変化量の推移(FAS)

| | | 実測値 | | | | | | 変化量 | | | | | | 群間差の推定# | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 最小二乗平均（標準誤差） | 95%信頼区間 | p値 |
| 初回投与1日目（投与前） | NPB-06群 | 36 | 6.438 | 7.817 | 0.24 | 2.765 | 30.00 | | | | | | | | | |
| | プラセボ群 | 36 | 5.931 | 6.436 | 0.82 | 3.380 | 26.82 | | | | | | | | | |
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 3.167 | 4.147 | 0.24 | 1.875 | 21.55 | 36 | -3.271 | 4.263 | -16.06 | -1.415 | 0.34 | -2.876(0.673) | [-4.218,-1.534] | p<0.001* |
| | プラセボ群 | 36 | 5.728 | 6.203 | 1.04 | 3.560 | 27.59 | 36 | -0.204 | 3.542 | -9.69 | 0.100 | 8.55 | | | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 17 | 1.699 | 1.772 | 0.23 | 1.170 | 7.02 | 17 | -4.219 | 5.502 | -20.01 | -2.790 | -0.11 | | | |
| | プラセボ群 | 12 | 3.323 | 1.865 | 0.93 | 2.870 | 6.54 | 12 | -1.254 | 3.137 | -10.70 | -0.300 | 1.87 | | | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 0.978 | 0.709 | 0.22 | 0.820 | 2.57 | 12 | -2.583 | 2.566 | -7.81 | -1.480 | -0.21 | | | |
| | プラセボ群 | 10 | 3.010 | 2.132 | 0.73 | 2.360 | 6.17 | 10 | -1.811 | 3.563 | -11.26 | -0.830 | 1.19 | | | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 2.629 | 3.989 | 0.22 | 1.185 | 21.55 | 36 | -3.809 | 4.810 | -20.01 | -1.525 | 0.34 | -3.083(0.755) | [-4.589,-1.576] | p<0.001* |
| | プラセボ群 | 36 | 5.415 | 6.279 | 0.73 | 3.330 | 27.59 | 36 | -0.516 | 3.835 | -11.26 | 0.015 | 8.55 | | | |
| 投与後観察期14日目 | NPB-06群 | 36 | 2.854 | 3.981 | 0.24 | 1.490 | 21.55 | 36 | -3.584 | 4.730 | -19.39 | -1.455 | 0.34 | -3.000(0.756) | [-4.509,-1.492] | p<0.001* |
| | プラセボ群 | 36 | 5.556 | 6.319 | 0.73 | 3.330 | 27.59 | 36 | -0.375 | 3.906 | -11.83 | 0.115 | 8.55 | | | |
| 投与後観察期21日目 | NPB-06群 | 36 | 3.521 | 4.212 | 0.24 | 2.060 | 21.55 | 36 | -2.917 | 4.481 | -15.06 | -1.000 | 2.55 | -2.361(0.749) | [-3.855,-0.867] | p=0.002* |
| | プラセボ群 | 36 | 5.578 | 6.248 | 0.85 | 3.330 | 27.59 | 36 | -0.353 | 4.028 | -12.13 | 0.190 | 8.55 | | | |

#：投与群を因子，初回投与1日目のD-ダイマー（μg/mL）を共変量とした共分散分析
群間差の推定：NPB-06群-プラセボ群

（資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 表 11.4-43 を引用）

## 表 2.7.3.2-25　アンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）検査値及び変化量の推移(FAS)

| | | 実測値 | | | | | | 変化量 | | | | | | 群間差の推定# | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 最小二乗平均（標準誤差） | 95%信頼区間 | p値 |
| 初回投与1日目（投与前） | NPB-06群 | 36 | 52.0 | 14.4 | 0 | 53.0 | 73 | | | | | | | | | |
| | プラセボ群 | 36 | 52.5 | 9.9 | 28 | 53.0 | 73 | | | | | | | | | |
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 101.2 | 23.1 | 52 | 104.5 | 150 | 36 | 49.1 | 18.6 | 15 | 48.0 | 83 | 47.4(3.2) | [41.0,53.8] | p<0.001* |
| | プラセボ群 | 36 | 54.2 | 10.4 | 33 | 55.0 | 80 | 36 | 1.7 | 4.2 | -10 | 1.0 | 15 | | | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 17 | 112.9 | 28.2 | 82 | 106.0 | 150 | 17 | 63.9 | 29.4 | 17 | 69.0 | 108 | | | |
| | プラセボ群 | 12 | 56.3 | 12.9 | 36 | 54.5 | 78 | 12 | 1.5 | 5.2 | -7 | 2.0 | 11 | | | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 113.5 | 23.1 | 76 | 117.5 | 150 | 12 | 60.3 | 22.9 | 26 | 59.5 | 97 | | | |
| | プラセボ群 | 10 | 57.1 | 11.6 | 34 | 58.5 | 76 | 10 | 0.1 | 4.9 | -9 | 0.0 | 8 | | | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 110.4 | 24.1 | 72 | 109.5 | 150 | 36 | 58.4 | 23.1 | 19 | 59.5 | 108 | 57.3(3.8) | [49.6,64.9] | p<0.001* |
| | プラセボ群 | 36 | 53.5 | 10.2 | 33 | 53.5 | 76 | 36 | 0.9 | 3.8 | -10 | 1.0 | 9 | | | |
| 投与後観察期14日目 | NPB-06群 | 36 | 88.6 | 25.9 | 49 | 81.0 | 146 | 36 | 36.6 | 26.3 | 6 | 29.5 | 98 | 35.3(4.3) | [26.6,44.0] | p<0.001* |
| | プラセボ群 | 36 | 53.6 | 10.9 | 33 | 54.0 | 77 | 36 | 1.1 | 4.4 | -10 | 1.0 | 10 | | | |
| 投与後観察期21日目 | NPB-06群 | 36 | 83.0 | 30.0 | 35 | 76.0 | 146 | 36 | 31.0 | 30.5 | -7 | 18.5 | 98 | 28.7(5.1) | [18.6,38.8] | p<0.001* |
| | プラセボ群 | 36 | 54.6 | 11.2 | 33 | 55.5 | 82 | 36 | 2.1 | 4.7 | -10 | 1.0 | 13 | | | |

#：投与群を因子，初回投与1日目のAT-III (%) を共変量とした共分散分析
群間差の推定：NPB-06群-プラセボ群

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.4-45 を引用）

## 表 2.7.3.2-26　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(FAS)

| | | 実測値 | | | | | | 変化量 | | | | | | 群間差の推定# | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 | 投与群 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 評価対象例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 最小二乗平均（標準誤差） | 95%信頼区間 | p値 |
| 初回投与1日目（投与前） | NPB-06群 | 36 | 5.67 | 4.53 | 1.4 | 4.45 | 24.7 | | | | | | | | | |
| | プラセボ群 | 36 | 6.64 | 9.70 | 1.3 | 4.25 | 60.0 | | | | | | | | | |
| 初回投与6～9日目 | NPB-06群 | 36 | 3.91 | 3.85 | 0.0 | 2.70 | 18.5 | 36 | -1.76 | 2.33 | -7.5 | -1.25 | 3.4 | -1.69(0.90) | [-3.48,0.10] | p=0.063 |
| | プラセボ群 | 36 | 5.72 | 3.92 | 1.6 | 4.80 | 16.2 | 36 | -0.92 | 10.51 | -57.3 | 0.20 | 14.9 | | | |
| 追加投与（1回目）6～9日目 | NPB-06群 | 17 | 3.33 | 1.91 | 1.3 | 2.80 | 8.0 | 17 | -1.72 | 1.97 | -7.2 | -1.70 | 1.5 | | | |
| | プラセボ群 | 12 | 8.58 | 11.70 | 1.3 | 3.95 | 41.3 | 12 | 3.93 | 10.76 | -4.0 | 0.30 | 34.6 | | | |
| 追加投与（2回目）6～9日目 | NPB-06群 | 12 | 2.53 | 1.21 | 0.0 | 2.45 | 4.3 | 12 | -1.50 | 1.14 | -4.3 | -1.35 | -0.3 | | | |
| | プラセボ群 | 10 | 11.83 | 19.95 | 0.0 | 3.15 | 60.0 | 10 | 7.54 | 18.77 | -4.0 | -0.05 | 54.7 | | | |
| 最終投与後 | NPB-06群 | 36 | 3.61 | 3.06 | 0.0 | 2.75 | 18.5 | 36 | -2.06 | 2.21 | -7.5 | -1.50 | 1.5 | -4.43(2.13) | [-8.68,-0.18] | p=0.041* |
| | プラセボ群 | 36 | 8.16 | 12.37 | 0.0 | 4.05 | 60.0 | 36 | 1.53 | 15.59 | -57.3 | -0.30 | 54.7 | | | |
| 投与後観察期14日目 | NPB-06群 | 36 | 3.61 | 3.07 | 0.0 | 2.70 | 18.5 | 36 | -2.06 | 2.62 | -10.6 | -1.60 | 2.1 | -5.02(2.09) | [-9.19,-0.84] | p=0.019* |
| | プラセボ群 | 36 | 8.73 | 12.11 | 1.2 | 4.45 | 60.0 | 36 | 2.09 | 15.45 | -57.3 | 0.75 | 54.7 | | | |
| 投与後観察期21日目 | NPB-06群 | 36 | 3.85 | 3.13 | 0.0 | 2.75 | 18.5 | 36 | -1.81 | 2.52 | -9.5 | -1.25 | 2.3 | -3.55(1.98) | [-7.49,0.40] | p=0.077 |
| | プラセボ群 | 36 | 7.49 | 11.37 | 1.2 | 4.15 | 60.0 | 36 | 0.86 | 15.01 | -57.3 | 0.25 | 54.7 | | | |

#：投与群を因子，初回投与1日目のトロンビン・アンチトロンビンIII複合体（TAT）(ng/mL) を共変量とした共分散分析
群間差の推定：NPB-06群-プラセボ群

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.4-47 を引用）

### 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本承認申請における臨床的有効性の評価資料は、NPB-06-04/C-01 試験のみであった。

#### 2.7.3.3.1 部分集団における結果の比較

(1) 治験薬投与日数別

投与日数別対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（造影 CT による評価）を表 2.7.3.3-1 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は、概して、各評価時点とも NPB-06 群の方がプラセボ群よりも高値を示した。

NPB-06 群内の比較では、概して、5 日間投与後と比較して 10 又は 15 日間投与後の方が高値を示し、概して 10 及び 15 日間投与後の比較では初回投与後よりも最終投与後評価の方が高値を示した。

ただし、以上の比較はカテゴリーあたりの評価対象例数が少数例かつ変動が大きいため（2～24 例）、解釈には留意が必要と考えた。

表 2.7.3.3-1 投与日数別対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（造影 CT による評価）(FAS)

| 投与日数 | 観察時期 | NPB-06群(n=36) 対象とする血栓が消失又は縮小した症例数 / 評価対象例数 | NPB-06群(n=36) 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]# | プラセボ群(n=36) 対象とする血栓が消失又は縮小した症例数 / 評価対象例数 | プラセボ群(n=36) 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]$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5日間投与 | 最終投与後 | 7/19 | 36.8[16.3,61.6] | 3/24 | 12.5[2.7,32.4] | 24.3[-6.1,51.1] |
| 10日間投与 | 初回投与後 | 2/5 | 40.0[5.3,85.3] | 0/2 | 0.0[0.0,84.2] | 40.0[-49.4,90.0] |
| | 最終投与後 | 4/5 | 80.0[28.4,99.5] | 0/2 | 0.0[0.0,84.2] | 80.0[-13.8,99.5] |
| 15日間投与 | 初回投与後 | 5/12 | 41.7[15.2,72.3] | 4/10 | 40.0[12.2,73.8] | 1.7[-39.8,43.1] |
| | 最終投与後 | 9/12 | 75.0[42.8,94.5] | 4/10 | 40.0[12.2,73.8] | 35.0[-9.1,69.9] |

#：Clopper-Pearson正確法により算出

$：NPB-06群-プラセボ群(正確法により算出)

（資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 表 11.4-53 を引用）

(2) 被験者背景別及び投与日数別

被験者背景別及び投与日数別対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合を表 2.7.3.3-2 に示した。

概して各項目とも、評価症例数がカテゴリー間で大きく異なっており（例：NPB-06 群の 6 ヶ月以内の脾臓摘出術では「無」36 例に対して「有」が 0 例であった）、適正な比較は困難と考えた。

## 表 2.7.3.3-2　被験者背景別及び投与日数別対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合(FAS)

| | | 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 | 対象とする血栓が消失又は縮小した症例/症例数 (%) | | | | 対象とする血栓が消失又は縮小した症例/症例数 (%) | | | |
| 評価対象例数 | | 36 | 19 | 5 | 12 | 36 | 24 | 2 | 10 |
| 性別 | 男 | 13/26(50.0) | 4/14(28.6) | 2/3(66.7) | 7/9(77.8) | 4/20(20.0) | 2/13(15.4) | 0/2(0.0) | 2/5(40.0) |
| | 女 | 7/10(70.0) | 3/5(60.0) | 2/2(100.0) | 2/3(66.7) | 3/16(18.8) | 1/11(9.1) | 0 | 2/5(40.0) |
| 年齢 | 65歳未満 | 7/13(53.8) | 3/8(37.5) | 1/1(100.0) | 3/4(75.0) | 2/9(22.2) | 1/7(14.3) | 0/1(0.0) | 1/1(100.0) |
| | 65歳以上 | 13/23(56.5) | 4/11(36.4) | 3/4(75.0) | 6/8(75.0) | 5/27(18.5) | 2/17(11.8) | 0/1(0.0) | 3/9(33.3) |
| 体重 | 50kg未満 | 4/5(80.0) | 2/3(66.7) | 1/1(100.0) | 1/1(100.0) | 1/5(20.0) | 0/3(0.0) | 0 | 1/2(50.0) |
| | 50kg以上 | 16/31(51.6) | 5/16(31.3) | 3/4(75.0) | 8/11(72.7) | 6/31(19.4) | 3/21(14.3) | 0/2(0.0) | 3/8(37.5) |
| 既往歴の有無 | 無 | 2/3(66.7) | 2/3(66.7) | 0 | 0 | 1/7(14.3) | 0/4(0.0) | 0/1(0.0) | 1/2(50.0) |
| | 有 | 18/33(54.5) | 5/16(31.3) | 4/5(80.0) | 9/12(75.0) | 6/29(20.7) | 3/20(15.0) | 0/1(0.0) | 3/8(37.5) |
| 6ヶ月以内の脾臓摘出術の有無 | 無 | 20/36(55.6) | 7/19(36.8) | 4/5(80.0) | 9/12(75.0) | 7/36(19.4) | 3/24(12.5) | 0/2(0.0) | 4/10(40.0) |
| | 有 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与前のAT-III活性値 | 50%未満 | 7/12(58.3) | 1/4(25.0) | 3/4(75.0) | 3/4(75.0) | 2/15(13.3) | 1/10(10.0) | 0/2(0.0) | 1/3(33.3) |
| | 50%以上60%未満 | 7/12(58.3) | 4/8(50.0) | 0 | 3/4(75.0) | 4/12(33.3) | 2/9(22.2) | 0 | 2/3(66.7) |
| | 60%以上70%未満 | 6/8(75.0) | 2/4(50.0) | 1/1(100.0) | 3/3(100.0) | 0/8(0.0) | 0/5(0.0) | 0 | 0/3(0.0) |
| | 70%以上 | 0/4(0.0) | 0/3(0.0) | 0 | 0/1(0.0) | 1/1(100.0) | 0 | 0 | 1/1(100.0) |
| 門脈血栓の原因疾患、手技 | 肝硬変 | 14/24(58.3) | 6/14(42.9) | 2/2(100.0) | 6/8(75.0) | 6/32(18.8) | 2/21(9.5) | 0/1(0.0) | 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) | 0/2(0.0) | 0 | 1/1(100.0) | 1/2(50.0) | 1/2(50.0) | 0 | 0 |
| | その他 | 5/9(55.6) | 1/3(33.3) | 2/3(66.7) | 2/3(66.7) | 0/2(0.0) | 0/1(0.0) | 0/1(0.0) | 0 |
| 肝硬変の有無 | 無 | 1/2(50.0) | 1/1(100.0) | 0/1(0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 有 | 19/34(55.9) | 6/18(33.3) | 4/4(100.0) | 9/12(75.0) | 7/36(19.4) | 3/24(12.5) | 0/2(0.0) | 4/10(40.0) |
| | C型肝炎 | 9/13(69.2) | 1/4(25.0) | 3/3(100.0) | 5/6(83.3) | 3/13(23.1) | 2/10(20.0) | 0/1(0.0) | 1/2(50.0) |
| | B型肝炎 | 3/6(50.0) | 0/3(0.0) | 0 | 3/3(100.0) | 0/5(0.0) | 0/5(0.0) | 0 | 0 |
| | アルコール性肝炎 | 5/11(45.5) | 4/9(44.4) | 0 | 1/2(50.0) | 3/6(50.0) | 1/3(33.3) | 0 | 2/3(66.7) |
| | 自己免疫性肝炎 | 1/1(100.0) | 0 | 1/1(100.0) | 0 | 0/3(0.0) | 0/3(0.0) | 0 | 0 |
| | 原発性胆汁性肝硬変 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1/2(50.0) | 0 | 0 | 1/2(50.0) |
| | 特発性門脈圧亢進症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | その他 | 1/3(33.3) | 1/2(50.0) | 0 | 0/1(0.0) | 0/7(0.0) | 0/3(0.0) | 0/1(0.0) | 0/3(0.0) |
| 胃・食道静脈瘤の有無 | 無 | 5/8(62.5) | 0/2(0.0) | 0/1(0.0) | 5/5(100.0) | 3/12(25.0) | 1/7(14.3) | 0/1(0.0) | 2/4(50.0) |
| | 有 | 15/28(53.6) | 7/17(41.2) | 4/4(100.0) | 4/7(57.1) | 4/24(16.7) | 2/17(11.8) | 0/1(0.0) | 2/6(33.3) |
| 肝細胞癌の有無 | 無 | 13/27(48.1) | 7/18(38.9) | 1/2(50.0) | 5/7(71.4) | 6/30(20.0) | 2/21(9.5) | 0/2(0.0) | 4/7(57.1) |
| | 有 | 7/9(77.8) | 0/1(0.0) | 3/3(100.0) | 4/5(80.0) | 1/6(16.7) | 1/3(33.3) | 0 | 0/3(0.0) |
| 門脈圧亢進症の有無 | 無 | 0/1(0.0) | 0 | 0/1(0.0) | 0 | 0/3(0.0) | 0/2(0.0) | 0 | 0/1(0.0) |
| | 有 | 20/35(57.1) | 7/19(36.8) | 4/4(100.0) | 9/12(75.0) | 7/33(21.2) | 3/22(13.6) | 0/2(0.0) | 4/9(44.4) |
| 抗凝固薬併用の有無 | 無 | 17/29(58.6) | 7/17(41.2) | 3/3(100.0) | 7/9(77.8) | 5/26(19.2) | 2/16(12.5) | 0/2(0.0) | 3/8(37.5) |
| | 有 | 3/7(42.9) | 0/2(0.0) | 1/2(50.0) | 2/3(66.7) | 2/10(20.0) | 1/8(12.5) | 0 | 1/2(50.0) |
| | ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬 | 2/4(50.0) | 0/1(0.0) | 1/1(100.0) | 1/2(50.0) | 1/8(12.5) | 1/7(14.3) | 0 | 0/1(0.0) |
| | 第Xa因子阻害薬（経口） | 0/1(0.0) | 0/1(0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 抗血小板薬（経口） | 1/2(50.0) | 0 | 0/1(0.0) | 1/1(100.0) | 1/2(50.0) | 0/1(0.0) | 0 | 1/1(100.0) |
| | その他 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 初回投与1日目（治験薬投与前）のChild-Pugh分類 | Grade A | 6/6(100.0) | 3/3(100.0) | 0 | 3/3(100.0) | 2/6(33.3) | 1/3(33.3) | 0 | 1/3(33.3) |
| | Grade B | 13/23(56.5) | 4/12(33.3) | 3/3(100.0) | 6/8(75.0) | 4/24(16.7) | 1/17(5.9) | 0/2(0.0) | 3/5(60.0) |
| | Grade C | 1/7(14.3) | 0/4(0.0) | 1/2(50.0) | 0/1(0.0) | 1/6(16.7) | 1/4(25.0) | 0 | 0/2(0.0) |
| 初回投与前の対象とする血栓の血管内占有率* | 50%未満 | 8/13(61.5) | 3/8(37.5) | 3/3(100.0) | 2/2(100.0) | 1/7(14.3) | 1/4(25.0) | 0/2(0.0) | 0/1(0.0) |
| | 50%以上75%未満 | 12/16(75.0) | 4/7(57.1) | 1/1(100.0) | 7/8(87.5) | 4/18(22.2) | 1/11(9.1) | 0 | 3/7(42.9) |
| | 75%以上 | 0/6(0.0) | 0/4(0.0) | 0 | 0/2(0.0) | 2/10(20.0) | 1/8(12.5) | 0 | 1/2(50.0) |

*)各背景因子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 11.4-54 を引用）

(3)　造影 CT の評価分類（CT 画像評価委員と実施医療機関の評価担当者）

対象とする血栓の最終投与後の評価分類について、CT 画像評価委員と実施医療機関の評価担当者の 2 変数の相関を表 2.7.3.3-3 に示した。

NPB-06 群、プラセボ群、全症例（NPB-06 群、プラセボ群）において、相関が認められる傾向がうかがわれた。

PPS においても同様の成績であった。

**表 2.7.3.3-3　対象とする血栓の最終投与後の評価分類（CT 画像評価委員と実施医療機関の評価担当者）（FAS）**

| | 評価対象例数 | 実施医療機関 | CT画像評価委員会 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 消失 | 縮小 | やや縮小 | 不変 | 悪化 |
| 合計 | 72 | 消失 | 3(4.2) | 3(4.2) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| | | 縮小 | 4(5.6) | 7(9.7) | 2(2.8) | 1(1.4) | 1(1.4) |
| | | やや縮小 | 1(1.4) | 3(4.2) | 2(2.8) | 4(5.6) | 0(0.0) |
| | | 不変 | 0(0.0) | 6(8.3) | 12(16.7) | 14(19.4) | 4(5.6) |
| | | 悪化 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 3(4.2) | 2(2.8) |
| NPB-06群 | 36 | 消失 | 3(8.3) | 2(5.6) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| | | 縮小 | 3(8.3) | 6(16.7) | 1(2.8) | 1(2.8) | 0(0.0) |
| | | やや縮小 | 0(0.0) | 1(2.8) | 1(2.8) | 2(5.6) | 0(0.0) |
| | | 不変 | 0(0.0) | 5(13.9) | 6(16.7) | 4(11.1) | 0(0.0) |
| | | 悪化 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(2.8) | 0(0.0) |
| プラセボ群 | 36 | 消失 | 0(0.0) | 1(2.8) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| | | 縮小 | 1(2.8) | 1(2.8) | 1(2.8) | 0(0.0) | 1(2.8) |
| | | やや縮小 | 1(2.8) | 2(5.6) | 1(2.8) | 2(5.6) | 0(0.0) |
| | | 不変 | 0(0.0) | 1(2.8) | 6(16.7) | 10(27.8) | 4(11.1) |
| | | 悪化 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(5.6) | 2(5.6) |

()各評価対象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11.4-55を引用）

### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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 試験では、用法・用量及び設定根拠を以下のとおりとし、NPB-06 群のプラセボ群に対する優越性を、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。

#### 2.7.3.4.1 用法・用量（案）

NPB-06-04/C-01 試験の成績に基づき、推奨用法・用量（案）を下記のとおり設定した。

● 用法・用量（案）

本剤 1 瓶を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。

アンチトロンビンⅢが正常の 70%以下に低下した場合、通常、成人に対し、本剤 1 日 1,500 国際単位（又は 30 国際単位/kg）を 5 日間投与する。本剤投与により血栓縮小傾向が認められた場合には、通常、成人に対し、本剤 1 日 1,500 国際単位（又は 30 国際単位/kg）の 5 日間投与を最大 2 回まで追加で行うことができる。

#### 2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠

(1) 有効性の観点から

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）。加えて、副次評価項目とした各項目も、本剤の申請効能・効果に対する臨床的有効性を多面的に支持する結果を示した。

(2) 安全性の観点から

投与群別の有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.3.4-1 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（Fischer 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（同：p=1.000）。

本治験において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。

表 2.7.3.4-1 有害事象及び副作用発現率（SAS）

| | 投与日数 | NPB-06群 評価対象例数 | 発現例数 | 発現率 | 発現率の95%信頼区間# | プラセボ群 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）

（3） 血中動態の観点から

NPB-06 群の初回投与 6～9 日目、追加投与（1 回目）6～9 日目、追加投与（2 回目）6～9 日目の AT-Ⅲ検査値の平均値（標準偏差）はそれぞれ 101.2（23.1）%、112.9（28.2）%、113.5（23.1）%であり、追加投与時点ではいずれも基準値（80～120%）内であった。投与後観察期 14 日目、投与後観察期 21 日目の AT-Ⅲ検査値（標準偏差）の平均値はそれぞれ 88.6（25.9）%、83.0（30.0）%であり、いずれも基準値内であったことから、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た（表 2.7.3.2-25）。

以上のとおり、評価資料とした NPB-06-04/C-01 試験の臨床的有効性の結果は、用法・用量の設定根拠とした「門脈圧亢進症取扱い規約 第 3 版 [1)] による、AT-Ⅲ製剤 1,500 国際単位/日を 5 日間静脈投与行うこと」に整合し裏付けるものであり、本承認申請の効能・効果「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」に対する用法・用量として、妥当なものと判断した（臨床的安全性を含めた概括は 2.5.6 に示した）。

## 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

該当せず。

## 2.7.3.6 付録

該当せず。

図表は本文中に掲示した。

目 次

2.7.4 臨床的安全性 ..... 2.7.4-1
2.7.4.1 医薬品への曝露 ..... 2.7.4-1
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 2.7.4-1
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 ..... 2.7.4-5
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 2.7.4-6
2.7.4.2 有害事象 ..... 2.7.4-10
2.7.4.2.1 有害事象の解析 ..... 2.7.4-10
2.7.4.2.2 死亡 ..... 2.7.4-33
2.7.4.2.3 その他の重篤な有害事象 ..... 2.7.4-33
2.7.4.2.4 他の重要な有害事象 ..... 2.7.4-33
2.7.4.2.5 個別有害事象の文章による説明 ..... 2.7.4-35
2.7.4.3 臨床検査値の評価 ..... 2.7.4-35
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 2.7.4-35
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 2.7.4-36
2.7.4.5.1 内因性要因 ..... 2.7.4-36
2.7.4.5.2 外因性要因 ..... 2.7.4-36
2.7.4.5.3 薬物相互作用 ..... 2.7.4-36
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 ..... 2.7.4-37
2.7.4.5.5 過量投与 ..... 2.7.4-37
2.7.4.5.6 薬物乱用 ..... 2.7.4-37
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 ..... 2.7.4-37
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 2.7.4-37
2.7.4.6 製造販売後データ ..... 2.7.4-37
2.7.4.6.1 国内製造販売後データ ..... 2.7.4-37
2.7.4.7 付録 ..... 2.7.4-40

## 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<br>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<br>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<br>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 プラスミノー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 組織プラスミノー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 |

## 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<br>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<br>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<br>本治験に登録され、治験薬が投与された集団 |

## 2.7.4　臨床的安全性

### 2.7.4.1　医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

NPB-06 の臨床的安全性を検討した臨床試験（評価資料）を表 2.7.4.1-1 に示した。

本承認申請における NPB-06 の安全性の評価資料は、アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者を対象とした臨床試験（治験実施計画書番号 NPB-06-04/C-01）とした。

表 2.7.4.1-1　臨床的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<br>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。<br>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<br>計 72 例 | 5 日間<br>連日投与 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～<br>20[redacted]年[redacted]月[redacted]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

(1)　収集した安全性データ

NPB-06-04/C-01 試験において収集した安全性データ（安全性の評価・観察項目）の一覧表を表 2.7.4.1-2 に示した。

治験薬投与開始から治験終了までの有害事象の内容、程度、重篤度及び因果関係を評価し、原則として回復するまで追跡調査した。

表 2.7.4.1-2 安全性データ一覧表（NPB-06-04/C-01 試験）

| 観察内容 | | 観察時期 |
|---|---|---|
| 臨床症状 | (1) 自覚症状<br>(2) 他覚所見<br>・脳症（Child-Pugh スコア）<br>・腹水（Child-Pugh スコア）<br>脳症、腹水について、Child-Pugh 分類に準じたスコアを評価した。 | 1) スクリーニング期<br>2) 投与期<br>①初回投与 1 日目（治験薬投与前に実施）<br>3) 検査期<br>①初回投与 6～9 日目<br>※治験薬の追加投与を実施した場合、追加投与（1 回目）6～9 日目、追加投与（2 回目）6～9 日目も同様に実施した。<br>4) 投与後観察期<br>①最終の治験薬投与開始日より 14 日目±3 日<br>②最終の治験薬投与開始日より 21 日目±3 日<br>5) 中止時（治験薬未投与例は実施しない） |
| 身体所見 | (1) 血圧（収縮期及び拡張期）<br>(2) 脈拍数<br>(3) 体温 | 1) 投与期<br>①初回投与 1 日目（治験薬投与前に実施）<br>2) 検査期<br>①初回投与 6～9 日目<br>※治験薬の追加投与を実施した場合、追加投与（1 回目）6～9 日目、追加投与（2 回目）6～9 日目も同様に実施した。<br>3) 投与後観察期<br>①最終の治験薬投与開始日より 14 日目±3 日<br>②最終の治験薬投与開始日より 21 日目±3 日<br>4) 中止時（治験薬未投与例は実施しない） |
| 臨床検査 | (1) 血液学的検査<br>血液一般：<br>赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、血小板数<br>凝固・線溶系：<br>プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、トロンボテスト（TT）、フィブリン/フィブリノゲン分解物（FDP）、D-ダイマー、フィブリノーゲン、AT-Ⅲ*、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体（TAT）*、プロテイン S（PS）、プロテイン C（PC）、tPA・PAI 複合体<br>(2)血液生化学的検査<br>電解質　：Na、 K、 Cl | 1) スクリーニング期<br>2) 投与期<br>①初回投与 1 日目（治験薬投与前に実施）<br>3) 検査期<br>①初回投与 6～9 日目<br>※治験薬の追加投与を実施した場合、追加投与（1 回目）6～9 日目、追加投与（2 回目）6～9 日目も同様に実施した。<br>4) 投与後観察期<br>①初回投与 14 日目±3 日<br>②初回投与 21 日目±3 日<br>※治験薬の追加投与を実施した場合は、最終の追加投与 14 日目又は 21 日目<br>5) 中止時（治験薬未投与例は実施しない） |

| | | |
|---|---|---|
| | 蛋白　　：総蛋白、アルブミン<br>酵素活性：AST〈GOT〉、ALT〈GPT〉、LDH、ALP、γ-GTP、CK〈CPK〉<br>血糖　　：グルコース<br>生体色素：総ビリルビン<br>腎機能　：尿素窒素、クレアチニン | |
| | (3) 尿検査<br>尿定性試験（尿糖、尿蛋白、尿潜血、尿ウロビリノーゲン） | |

*治験薬投与開始から治験薬投与後観察期終了までの期間を併用禁止検査期間とした。

(2)　安全性データの取り扱い

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。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。以下の分析結果は、SAS による解析結果を概説した。

臨床検査値の異常変動は、下記の取扱い基準により判定した。

1）血液学的検査

i）検査基準値と比較して、基準値から異常値に変動した場合、投与前値より±20%以上変動して異常値となった場合を異常変動とした。

ii）検査基準値と比較して、投与前値から異常値を維持した場合（H→H、L→L）、投与前値に比べ2倍以上の変動、又は1/2以下の変動を異常変動とした。異常値から基準値に復した場合又は正常方向への変動は異常変動とはしないこととした。

iii）ii）の場合において、異常値より基準値をまたいで異常値となった場合（H→L、L→H）、すべてを異常変動とした。

2）血液生化学的検査

i）検査基準値と比較して、基準値から異常値に変動した場合、基準値上限の 120%以上の値、あるいは基準値下限の 80%以下の値を示した際に異常変動とした。

ii）検査基準値と比較して、投与前値から異常値を維持した場合（H→H、L→L）、投与前値に比べ2倍以上の変動、又は1/2以下の変動を異常変動とした。異常値から基準値に復した場合又は正常方向への変動は異常変動とはしないこととした。

iii）ii）の場合において、異常値より基準値をまたいで異常値となった場合（H→L、L→H）、すべてを異常変動とした。

3）尿検査

投与前値と比べて、検査値が基準値域を超えており、1段階以上悪化方向への変動を認めた場合を異常変動とした。正常方向への変動は異常変動とはしないこととした。

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 2.7.4.1-3 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 2.7.4.1-3　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。

### 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-4、治験薬の追加投与の有無を表 2.7.4.1-5 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に関して、NPB-06 群では、追加投与を実施しなかった症例数の割合は 52.8%（19/36 例）であった。そのうちレスキュー治療した割合は 38.9%（14/36 例）、レスキュー治療しなかった割合は 13.9%（5/36 例）であった。追加投与を実施した割合は 47.2%（17/36 例）であった。そのうちレスキュー治療した割合は 2.8%（1/36 例）、レスキュー治療しなかった割合は 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 2.7.4.1-4 治験薬の曝露状況（SAS）

| | | NPB-06群 | | | | プラセボ群 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 | 区分 | 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 |

()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）