表 2.7.4.1-5 治験薬の追加投与の有無（SAS）

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

()各投与群内における構成比率%

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

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

NPB-06-04/C-01試験のSAS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 2.7.4.1-6に示した。

各因子の投与群間の不均衡に関する検定（有意水準：両側 15%）の結果、不均衡が認められた項目は、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。

表 2.7.4.1-6 人口統計学的及び他の基準値の特性（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)	

2.7.4 臨床的安全性

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)	

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

0各投与群内における構成比率%

#：0各投与群内における肝硬変の有無が有の症例における構成比率%

##：0各投与群内における併用制限薬の有無が有の症例における構成比率%

$：中央測定値に基づいて算出

*：p<0.15

1)：Fisherの直接確率計算法

2)：2標本t検定

3)：2標本Wilcoxon検定

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 14.1.2 を引用）

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

以下、臨床的安全性の評価資料である NPB-06-04/C-01 試験から得られた結果を概説した。

(1) 有害事象及び副作用の発現状況：要約

投与群別の有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.2-1 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（Fischer の直接確率：p=1.000）。

当該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 2.7.4.2-1 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)　有害事象及び副作用の発現状況：器官別大分類及び基本語別

1)　有害事象の発現状況：器官別大分類（SOC）及び基本語別（PT）

有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率を表 2.7.4.2-2 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。

器官別大分類において、発現率 5%以上の有害事象の内訳に関して、

- NPB-06 群では、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 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。
- プラセボ群では、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。

基本語別分類において、発現率 5%以上の有害事象（比較的よくみられる有害事象）の内訳に関して、

- 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）認められた。
- 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）認められた。

表 2.7.4.2-2 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）

2)　副作用の発現状況：器官別大分類及び基本語別
副作用の器官別大分類及び基本語別の発現率を表 2.7.4.2-3 に示した。

器官別大分類で発現率 5%以上の副作用の内訳に関して、

- NPB-06 群では、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。
- プラセボ群では、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に関して、

- NPB-06 群では、好酸球数増加が 5.6%（2/36 例）認められた。
- プラセボ群では、発熱が 5.6%（2/36 例）認められた。

表 2.7.4.2-3　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）

(3)　有害事象及び副作用発現状況：程度別

1)　有害事象の発現状況：程度別

程度別の有害事象の内訳を表 2.7.4.2-4、有害事象の程度別、因果関係別の発現率を表 2.7.4.2-5 に示した。

投与群別の有害事象の程度別の内訳として、

- NPB-06 群では、高度有害事象を 5.6%（2/36 例）、中等度有害事象を 58.3%（21/36 例）、軽度有害事象を 11.1%（4/36 例）認めた。
- プラセボ群では、高度有害事象を 2.8%（1/36 例）、中等度有害事象を 47.2%（17/36 例）、軽度有害事象を 11.1%（4/36 例）認めた。

高度有害事象の基本語別の内訳は、

- NPB-06 群では、四肢静脈血栓症、悪心を各 2.8%（1/36 例）認めた。
- プラセボ群では、門脈血栓症を 2.8%（1/36 例）認めた。

中等度有害事象の基本語別の内訳は、

- NPB-06 群では、低血糖が 8.3%（3/36 例）、胃腸炎、鼻咽頭炎、肝細胞癌、凝固因子異常、下痢が各 5.6%（2/36 例）、菌血症、偽膜性大腸炎、細菌性腹膜炎、不安、不快気分、咳嗽、呼吸困難、腹水、便秘、悪心、歯痛、肝硬変、湿疹、紅斑、そう痒症、紫斑、発疹、皮膚剥脱、側腹部痛、注射部位皮膚炎、発熱、穿刺部位腫脹、国際標準比増加、体重増加、異物誤嚥、爪損傷、ストーマ部出血が各 2.8%（1/36 例）であった。
- プラセボ群では、発熱が 13.9%(5/36 例)、悪心が 8.3%（3/36 例）、肝細胞癌、低血糖が各 5.6%（2/36 例）、膀胱炎、敗血症、尿路感染、貧血、低アルブミン血症、低カリウム血症、肝性脳症、胃腸出血、門脈血栓症、中毒性皮疹、腎機能障害、処置による低血圧、腹水、便秘、発疹、皮膚剥脱、鼻咽頭炎が各 2.8%（1/36 例）であった。

軽度有害事象の基本語別の内訳は、

- NPB-06 群では、好酸球数増加が 5.6%（2/36 例）、食欲減退、頭痛、傾眠、下腹部痛、下痢、変色便、胃静脈瘤、門脈血栓症、皮下出血、発疹、血尿、注射部位内出血、注射部位炎症、口渇、血中アルブミン減少、尿中ウロビリノーゲン増加が各 2.8%（1/36 例）であった。
- プラセボ群では、発熱が 8.3%（3/36 例）、白血球数減少が 5.6%（2/36 例）、咬舌、鼻出血、下痢、痔核、皮下出血、アンモニア増加、好酸球数増加、尿中血陽性が各 2.8%（1/36 例）であった。

表 2.7.4.2-4 程度別の有害事象（SAS）

		NPB-06群				プラセボ群			
評価対象例数		36				36			
程度		軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
有害事象発現例数		4	21	2	27	4	17	1	22
有害事象発現率（%）		11.1	58.3	5.6	75.0	11.1	47.2	2.8	61.1
有害事象器官別大分類		程度				程度			
	基本語	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
感染症および寄生虫症		0	6(16.7)	0	6(16.7)	0	4(11.1)	0	4(11.1)
	歯血症	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	膀胱炎	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	胃腸炎	0	2(5.6)	0	2(5.6)	0	0	0	0
	鼻咽頭炎	0	2(5.6)	0	2(5.6)	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	偽膜性大腸炎	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	敗血症	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	尿路感染	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	細菌性腹膜炎	0	1(2.8)	0	1(2.8)	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）		0	2(5.6)	0	2(5.6)	0	2(5.6)	0	2(5.6)
	肝細胞癌	0	2(5.6)	0	2(5.6)	0	2(5.6)	0	2(5.6)
血液およびリンパ系障害		0	2(5.6)	0	2(5.6)	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	貧血	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	凝固因子異常	0	2(5.6)	0	2(5.6)	0	0	0	0
代謝および栄養障害		1(2.8)	3(8.3)	0	4(11.1)	0	4(11.1)	0	4(11.1)
	低アルブミン血症	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	低血糖	0	3(8.3)	0	3(8.3)	0	2(5.6)	0	2(5.6)
	低カリウム血症	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	食欲減退	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
精神障害		0	2(5.6)	0	2(5.6)	0	0	0	0
	不安	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	不快気分	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
神経系障害		2(5.6)	0	0	2(5.6)	1(2.8)	1(2.8)	0	2(5.6)
	頭痛	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
	肝性脳症	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	傾眠	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
	咬舌	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
血管障害		0	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0	0
	四肢静脈血栓症	0	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	2(5.6)	0	2(5.6)	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	咳嗽	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	呼吸困難	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	鼻出血	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
胃腸障害		3(8.3)	5(13.9)	1(2.8)	9(25.0)	2(5.6)	5(13.9)	0	7(19.4)
	下腹部痛	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
	腹水	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	便秘	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	下痢	1(2.8)	2(5.6)	0	3(8.3)	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	変色便	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
	胃腸出血	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	痔核	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	悪心	0	1(2.8)	1(2.8)	2(5.6)	0	3(8.3)	0	3(8.3)
	歯痛	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	胃静脈瘤	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
肝胆道系障害		1(2.8)	1(2.8)	0	2(5.6)	0	1(2.8)	1(2.8)	2(5.6)
	肝硬変	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	門脈血栓症	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)	1(2.8)	2(5.6)
皮膚および皮下組織障害		2(5.6)	3(8.3)	0	5(13.9)	1(2.8)	3(8.3)	0	4(11.1)
	湿疹	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	紅斑	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	皮下出血	1(2.8)	0	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	そう痒症	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	紫斑	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	発疹	1(2.8)	1(2.8)	0	2(5.6)	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	皮膚剥脱	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	中毒性皮疹	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
筋骨格系および結合組織障害		0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	側腹部痛	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
腎および尿路障害		1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	血尿	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
	腎機能障害	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		3(8.3)	3(8.3)	0	6(16.7)	3(8.3)	5(13.9)	0	8(22.2)
	注射部位内出血	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
	注射部位皮膚炎	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	注射部位炎症	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
	発熱	0	1(2.8)	0	1(2.8)	3(8.3)	5(13.9)	0	8(22.2)
	口渇	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
	穿刺部位腫脹	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0

		NPB-06群				プラセボ群			
評価対象例数		36				36			
程度		軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
有害事象発現例数		4	21	2	27	4	17	1	22
有害事象発現率（%）		11.1	58.3	5.6	75.0	11.1	47.2	2.8	61.1
臨床検査		3(8.3)	2(5.6)	0	5(13.9)	4(11.1)	0	0	4(11.1)
	アンモニア増加	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	血中アルブミン減少	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
	好酸球数増加	2(5.6)	0	0	2(5.6)	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	尿中血陽性	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	国際標準比増加	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	体重増加	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	白血球数減少	0	0	0	0	2(5.6)	0	0	2(5.6)
	尿中ウロビリノーゲン増加	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		0	3(8.3)	0	3(8.3)	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	異物誤嚥	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	処置による低血圧	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	爪損傷	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	ストーマ部出血	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0

0各投与群内における構成比率%
同一症例同一事象で複数の程度の場合、一番重い程度のみ集計

MedDRA/J（Ver. 19.0）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.2-7 を引用）

表 2.7.4.2-5 程度別、因果関係別有害事象（全症例）（SAS）

			NPB-06群							プラセボ群						
評価対象例数			36							36						
有害事象器官別大分類		程度	軽度		中等度		高度		合計	軽度		中等度		高度		合計
	基本語	治験薬との因果関係	(1) ～ (3)	(4)	(1) ～ (3)	(4)	(1) ～ (3)	(4)		(1) ～ (3)	(4)	(1) ～ (3)	(4)	(1) ～ (3)	(4)	
感染症および寄生虫症			0	0	0	6(16.7)	0	0	6(16.7)	0	0	2(5.6)	2(5.6)	0	0	4(11.1)
	菌血症		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱炎		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	1(2.8)
	胃腸炎		0	0	0	2(5.6)	0	0	2(5.6)	0	0	0	0	0	0	0
	鼻咽頭炎		0	0	0	2(5.6)	0	0	2(5.6)	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	偽膜性大腸炎		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	敗血症		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	1(2.8)
	尿路感染		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	細菌性腹膜炎		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	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）			0	0	0	2(5.6)	0	0	2(5.6)	0	0	0	2(5.6)	0	0	2(5.6)
	肝細胞癌		0	0	0	2(5.6)	0	0	2(5.6)	0	0	0	2(5.6)	0	0	2(5.6)
血液およびリンパ系障害			0	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	2(5.6)	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	貧血		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	凝固因子異常		0	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	2(5.6)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害			0	1(2.8)	0	3(8.3)	0	0	4(11.1)	0	0	0	4(11.1)	0	0	4(11.1)
	低アルブミン血症		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	低血糖		0	0	0	3(8.3)	0	0	3(8.3)	0	0	0	2(5.6)	0	0	2(5.6)
	低カリウム血症		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	食欲減退		0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害			0	0	0	2(5.6)	0	0	2(5.6)	0	0	0	0	0	0	0
	不安		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	不快気分		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害			1(2.8)	1(2.8)	0	0	0	0	2(5.6)	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	2(5.6)
	頭痛		1(2.8)	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	肝性脳症		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	傾眠		0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	咬舌		0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)
血管障害			0	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	四肢静脈血栓症		0	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			0	0	0	2(5.6)	0	0	2(5.6)	0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)
	咳嗽		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	呼吸困難		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	鼻出血		0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)
胃腸障害			0	3(8.3)	0	5(13.9)	1(2.8)	0	9(25.0)	1(2.8)	1(2.8)	1(2.8)	4(11.1)	0	0	7(19.4)
	下腹部痛		0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	腹水		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	便秘		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	1(2.8)
	下痢		0	1(2.8)	0	2(5.6)	0	0	3(8.3)	1(2.8)	0	0	0	0	0	1(2.8)
	変色便		0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	胃腸出血		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	痔核		0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)
	悪心		0	0	0	1(2.8)	1(2.8)	0	2(5.6)	0	0	0	3(8.3)	0	0	3(8.3)
	歯痛		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	胃静脈瘤		0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0

			NPB-06群							プラセボ群						
評価対象例数			36							36						
有害事象器官別大分類		程度	軽度		中等度		高度		合計	軽度		中等度		高度		合計
	基本語	治験薬との因果関係	(1) ～ (3)	(4)	(1) ～ (3)	(4)	(1) ～ (3)	(4)		(1) ～ (3)	(4)	(1) ～ (3)	(4)	(1) ～ (3)	(4)	
肝胆道系障害			0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	2(5.6)	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)	2(5.6)
	肝硬変		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	門脈血栓症		0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)	2(5.6)
皮膚および皮下組織障害			0	2(5.6)	1(2.8)	2(5.6)	0	0	5(13.9)	0	1(2.8)	1(2.8)	2(5.6)	0	0	4(11.1)
	湿疹		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	紅斑		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	皮下出血		0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)
	そう痒症		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	紫斑		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	発疹		0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0	2(5.6)	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	皮膚剥脱		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	中毒性皮疹		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	1(2.8)
筋骨格系および結合組織障害			0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	側腹部痛		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害			1(2.8)	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	血尿		1(2.8)	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	腎機能障害		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態			1(2.8)	2(5.6)	2(5.6)	1(2.8)	0	0	6(16.7)	1(2.8)	2(5.6)	1(2.8)	4(11.1)	0	0	8(22.2)
	注射部位内出血		0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	注射部位皮膚炎		0	0	1(2.8)	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	注射部位炎症		1(2.8)	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	発熱		0	0	1(2.8)	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)	2(5.6)	1(2.8)	4(11.1)	0	0	8(22.2)
	口渇		0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	穿刺部位腫脹		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査			2(5.6)	1(2.8)	1(2.8)	1(2.8)	0	0	5(13.9)	2(5.6)	2(5.6)	0	0	0	0	4(11.1)
	アンモニア増加		0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)
	血中アルブミン減少		0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	好酸球数増加		2(5.6)	0	0	0	0	0	2(5.6)	1(2.8)	0	0	0	0	0	1(2.8)
	尿中血陽性		0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	1(2.8)
	国際標準比増加		0	0	1(2.8)	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	体重増加		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	白血球数減少		0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0	0	2(5.6)
	尿中ウロビリノーゲン増加		0	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症			0	0	0	3(8.3)	0	0	3(8.3)	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	異物誤嚥		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	処置による低血圧		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	爪損傷		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0
	ストーマ部出血		0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0	0	0	0

治験薬との因果関係：(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、(4) 関連なし

0各投与群内における構成比率%

同一症例同一事象で複数の程度・因果関係がある場合、一番重い程度・因果関係（程度を優先）のみ集計

MedDRA/J（Ver. 19.0）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 14.3-27 を引用）

2)　副作用の発現状況：程度別

程度別の副作用の内訳を表 2.7.4.2-6 に示した。

投与群別の副作用の程度別の内訳として、

- 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）認めた。
- プラセボ群では、高度副作用は認めず、中等度副作用を 11.1%（4/36 例）、軽度副作用を 8.3%（3/36 例）認めた。

高度副作用の基本語別の内訳は、NPB-06 群の悪心の 2.8%（1/36 例）のみであった。

中等度副作用の基本語別の内訳として、

- NPB-06 群では、凝固因子異常、発疹、注射部位皮膚炎、発熱、国際標準比増加を各 2.8%（1/36 例）認めた。
- プラセボ群では、膀胱炎、敗血症、便秘、中毒性皮疹、発熱を各 2.8%（1/36 例）認めた。

軽度副作用の基本語別の内訳として、

- NPB-06 群では、好酸球数増加が 5.6%（2/36 例）、頭痛、血尿、注射部位炎症を各 2.8%（1/36 例）認めた。
- プラセボ群では、下痢、発熱、好酸球数増加、尿中血陽性、白血球数減少を各 2.8%（1/36 例）認めた。

表 2.7.4.2-6　程度別の副作用（SAS）

		NPB-06群				プラセボ群			
評価対象例数		36				36			
程度		軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
副作用発現例数		3	4	1	8	3	4	0	7
副作用発現率（%）		8.3	11.1	2.8	22.2	8.3	11.1	0.0	19.4
有害事象器官別大分類		程度				程度			
	基本語	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
感染症および寄生虫症		0	0	0	0	0	2(5.6)	0	2(5.6)
	膀胱炎	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	敗血症	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
血液およびリンパ系障害		0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	凝固因子異常	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
神経系障害		1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
	頭痛	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
胃腸障害		0	0	1(2.8)	1(2.8)	1(2.8)	1(2.8)	0	2(5.6)
	便秘	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	下痢	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	悪心	0	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	発疹	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	中毒性皮疹	0	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
腎および尿路障害		1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
	血尿	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		1(2.8)	2(5.6)	0	3(8.3)	1(2.8)	1(2.8)	0	2(5.6)
	注射部位皮膚炎	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	注射部位炎症	1(2.8)	0	0	1(2.8)	0	0	0	0
	発熱	0	1(2.8)	0	1(2.8)	1(2.8)	1(2.8)	0	2(5.6)
臨床検査		2(5.6)	1(2.8)	0	3(8.3)	2(5.6)	0	0	2(5.6)
	好酸球数増加	2(5.6)	0	0	2(5.6)	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	尿中血陽性	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)
	国際標準比増加	0	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0	0
	白血球数減少	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)

0各投与群内における構成比率%
同一症例同一事象で複数の程度の場合、一番重い程度のみ集計

MedDRA/J（Ver. 19.0）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.2-8 を引用）

(4)　　臨床症状（脳症・腹水）

臨床症状（脳症・腹水）の時系列推移シフトテーブルを表 2.7.4.2-7　に示した。

脳症スコアに関して NPB-06 群における「初回投与 1 日目（投与前）」から「投与後観察期 21 日目」への変化別の内訳を以下に示した。

・　スコア 1（ない）からスコア 1（ない）への変化（不変に相当）は、30/33 例であった。
・　スコア 1（ない）からスコア 2（軽度）への変化（悪化）は、1/33 例であった。
・　スコア 2（軽度）からスコア 1（ない）への変化（改善）は、2/33 例であった。

同様に、プラセボ群での変化別内訳は以下のとおりであった。

・　スコア 1（ない）からスコア 1（ない）への変化（不変に相当）は、31/35 例であった。
・　スコア 2（軽度）からスコア 2（軽度）への変化（不変に相当）は、4/35 例であった。

腹水スコアに関して NPB-06 群における「初回投与 1 日目（投与前）」から「投与後観察期 21 日目」への変化別の内訳を以下に示した。

・　スコア 1（ない）からスコア 1（ない）への変化（不変に相当）は、18/33 例であった。
・　スコア 1（ない）からスコア 2（軽度）への変化（悪化）は、2/33 例であった。
・　スコア 2（軽度）からスコア 2（軽度）への変化（不変に相当）は、5/33 例であった。
・　スコア 2（軽度）からスコア 1（ない）への変化（改善）は、5/33 例であった。
・　スコア 3（高度）からスコア 2（軽度）への変化（改善）は、2/33 例であった。
・　スコア 3（高度）からスコア 3（高度）への変化（不変に相当）は、1/33 例であった。

同様に、プラセボ群での変化別内訳は以下のとおり不変であった。

・　スコア 1（ない）からスコア 1（ない）への変化（不変に相当）は、12/35 例であった。
・　スコア 2（軽度）からスコア 1（ない）への変化（改善）は、3/35 例であった。
・　スコア 2（軽度）からスコア 2（軽度）への変化（不変に相当）は、14/35 例であった。
・　スコア 3（高度）からスコア 2（軽度）への変化（改善）は、1/35 例であった。
・　スコア 3（高度）からスコア 3（高度）への変化（不変に相当）は、5/35 例であった。

表 2.7.4.2-7　臨床症状（脳症・腹水）の時系列推移シフトテーブル(SAS)

項目	投与群	検査時期	初回投与6～9日目				追加投与（1回目）6～9				追加投与（2回目）6～9				投与後観察期14日目				投与後観察期21日目				中止時			
		初回投与1日目（投与前）	1	2	3	計	1	2	3	計	1	2	3	計	1	2	3	計	1	2	3	計	1	2	3	計
脳症スコア	NPB-06群	1	34	0	0	34	17	0	0	17	12	0	0	12	30	1	0	31	30	1	0	31	3	0	0	3
		2	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	2	0	0	2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		計	35	1	0	36	17	0	0	17	12	0	0	12	32	1	0	33	32	1	0	33	3	0	0	3
	プラセボ群	1	32	0	0	32	11	0	0	11	9	0	0	9	31	0	0	31	31	0	0	31	1	0	0	1
		2	0	4	0	4	0	1	0	1	0	1	0	1	1	3	0	4	0	4	0	4	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		計	32	4	0	36	11	1	0	12	9	1	0	10	32	3	0	35	31	4	0	35	1	0	0	1
腹水スコア	NPB-06群	1	21	1	0	22	9	1	0	10	8	1	0	9	19	1	0	20	18	2	0	20	2	0	0	2
		2	2	9	0	11	2	4	0	6	1	2	0	3	5	5	0	10	5	5	0	10	0	1	0	1
		3	0	0	3	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	2	3	0	2	1	3	0	0	0	0
		計	23	10	3	36	11	5	1	17	9	3	0	12	24	7	2	33	23	9	1	33	2	1	0	3
	プラセボ群	1	13	0	0	13	5	0	0	5	4	0	0	4	12	0	0	12	12	0	0	12	1	0	0	1
		2	1	16	0	17	2	4	0	6	1	4	0	5	4	13	0	17	3	14	0	17	0	0	0	0
		3	0	0	6	6	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	5	6	0	1	5	6	0	0	0	0
		計	14	16	6	36	7	4	1	12	5	4	1	10	16	14	5	35	15	15	5	35	1	0	0	1

Child-Pugh分類に準じたスコアを評価

MedDRA/J（Ver. 19.0）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.2-9 を引用）

(5)　有害事象の発現状況：背景因子別

有害事象及び副作用の背景因子別発現状況を表 2.7.4.2-8 及び表 2.7.4.2-9 に示した。

1)　有害事象の背景因子別発現状況：性別

性別の有害事象発現率は、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%（7/33 例）であった。

12)　有害事象の背景因子別発現状況：抗凝固薬併用の有無別

抗凝固薬の併用の有無別の有害事象の発現率及び抗凝固薬の併用「有」の有害事象一覧、抗凝固薬の併用の有無別の副作用の発現率を表 2.7.4.2-10、表 2.7.4.2-11、表 2.7.4.2-12 に示す。

抗凝固薬の併用の有無別の有害事象発現率は、NPB-06 群で併用「無」69.0%（20/29 例）、併用「有」100.0%（7/7 例）、プラセボ群で併用「無」53.8%（14/26 例）、併用「有」80.0%（8/10 例）であった。NPB-06 群の抗凝固薬の併用「有」の症例のみで認められた有害事象は、「不快気分」、「四肢静脈血栓症」、「変色便」、「注射部位内出血」、「国際標準比増加」、「異物誤嚥」、「爪損傷」であった。

抗凝固薬併用の有無別の副作用発現率は、NPB-06 群で併用「無」17.2%（5/29 例）、併

用「有」42.9%（3/7 例）、プラセボ群で併用「無」23.1%（6/26 例）、併用「有」10.0%（1/10 例）であった。NPB-06 群の抗凝固薬の併用「有」の症例のみで認められた副作用は、「凝固因子異常」、「国際標準比増加」であった。

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 2.7.4.2-8 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）

表 2.7.4.2-9 被験者背景別副作用（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	5/26(19.2)	2/14(14.3)	1/3(33.3)	2/9(22.2)	3/20(15.0)	2/13(15.4)	1/2(50.0)	0/5(0.0)
	女	3/10(30.0)	0/5(0.0)	1/2(50.0)	2/3(66.7)	4/16(25.0)	3/11(27.3)	0	1/5(20.0)
年齢	65歳未満	4/13(30.8)	1/8(12.5)	1/1(100.0)	2/4(50.0)	2/9(22.2)	1/7(14.3)	1/1(100.0)	0/1(0.0)
	65歳以上	4/23(17.4)	1/11(9.1)	1/4(25.0)	2/8(25.0)	5/27(18.5)	4/17(23.5)	0/1(0.0)	1/9(11.1)
体重	50kg未満	1/5(20.0)	0/3(0.0)	0/1(0.0)	1/1(100.0)	1/5(20.0)	1/3(33.3)	0	0/2(0.0)
	50kg以上	7/31(22.6)	2/16(12.5)	2/4(50.0)	3/11(27.3)	6/31(19.4)	4/21(19.0)	1/2(50.0)	1/8(12.5)
既往歴の有無	無	0/3(0.0)	0/3(0.0)	0	0	2/7(28.6)	1/4(25.0)	1/1(100.0)	0/2(0.0)
	有	8/33(24.2)	2/16(12.5)	2/5(40.0)	4/12(33.3)	5/29(17.2)	4/20(20.0)	0/1(0.0)	1/8(12.5)
6ヶ月以内の脾臓摘出術の有無	無	8/36(22.2)	2/19(10.5)	2/5(40.0)	4/12(33.3)	7/36(19.4)	5/24(20.8)	1/2(50.0)	1/10(10.0)
	有	0	0	0	0	0	0	0	0
初回投与前のAT-Ⅲ活性値	50%未満	4/12(33.3)	0/4(0.0)	2/4(50.0)	2/4(50.0)	5/15(33.3)	3/10(30.0)	1/2(50.0)	1/3(33.3)
	50%以上	4/24(16.7)	2/15(13.3)	0/1(0.0)	2/8(25.0)	2/21(9.5)	2/14(14.3)	0	0/7(0.0)
門脈血栓の原因疾患、手技	肝硬変	4/24(16.7)	1/14(7.1)	1/2(50.0)	2/8(25.0)	7/32(21.9)	5/21(23.8)	1/1(100.0)	1/10(10.0)
	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)	0/2(0.0)	0/2(0.0)	0	0
	その他	3/9(33.3)	0/3(0.0)	1/3(33.3)	2/3(66.7)	0/2(0.0)	0/1(0.0)	0/1(0.0)	0
肝硬変の有無	無	0/2(0.0)	0/1(0.0)	0/1(0.0)	0	0	0	0	0
	有	8/34(23.5)	2/18(11.1)	2/4(50.0)	4/12(33.3)	7/36(19.4)	5/24(20.8)	1/2(50.0)	1/10(10.0)
	C型肝炎	5/13(38.5)	1/4(25.0)	1/3(33.3)	3/6(50.0)	3/13(23.1)	2/10(20.0)	1/1(100.0)	0/2(0.0)
	B型肝炎	1/6(16.7)	0/3(0.0)	0	1/3(33.3)	2/5(40.0)	2/5(40.0)	0	0
	アルコール性肝炎	1/11(9.1)	1/9(11.1)	0	0/2(0.0)	0/6(0.0)	0/3(0.0)	0	0/3(0.0)
	その他	1/4(25.0)	0/2(0.0)	1/1(100.0)	0/1(0.0)	2/12(16.7)	1/6(16.7)	0/1(0.0)	1/5(20.0)
胃・食道静脈瘤の有無	無	2/8(25.0)	0/2(0.0)	0/1(0.0)	2/5(40.0)	1/12(8.3)	0/7(0.0)	1/1(100.0)	0/4(0.0)
	有	6/28(21.4)	2/17(11.8)	2/4(50.0)	2/7(28.6)	6/24(25.0)	5/17(29.4)	0/1(0.0)	1/6(16.7)
肝細胞癌の有無	無	5/27(18.5)	2/18(11.1)	1/2(50.0)	2/7(28.6)	7/30(23.3)	5/21(23.8)	1/2(50.0)	1/7(14.3)
	有	3/9(33.3)	0/1(0.0)	1/3(33.3)	2/5(40.0)	0/6(0.0)	0/3(0.0)	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	8/35(22.9)	2/19(10.5)	2/4(50.0)	4/12(33.3)	7/33(21.2)	5/22(22.7)	1/2(50.0)	1/9(11.1)
抗凝固薬併用の有無	無	5/29(17.2)	1/17(5.9)	1/3(33.3)	3/9(33.3)	6/26(23.1)	4/16(25.0)	1/2(50.0)	1/8(12.5)
	有	3/7(42.9)	1/2(50.0)	1/2(50.0)	1/3(33.3)	1/10(10.0)	1/8(12.5)	0	0/2(0.0)
	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬	3/4(75.0)	1/1(100.0)	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）	0/2(0.0)	0	0/1(0.0)	0/1(0.0)	0/2(0.0)	0/1(0.0)	0	0/1(0.0)
	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	3/6(50.0)	1/3(33.3)	0	2/3(66.7)	0/6(0.0)	0/3(0.0)	0	0/3(0.0)
	Grade B	5/23(21.7)	1/12(8.3)	2/3(66.7)	2/8(25.0)	5/24(20.8)	4/17(23.5)	1/2(50.0)	0/5(0.0)
	Grade C	0/7(0.0)	0/4(0.0)	0/2(0.0)	0/1(0.0)	2/6(33.3)	1/4(25.0)	0	1/2(50.0)
初回投与前の対象とする血栓の血管内占有率	50%未満	4/13(30.8)	0/8(0.0)	2/3(66.7)	2/2(100.0)	2/7(28.6)	1/4(25.0)	1/2(50.0)	0/1(0.0)
	50%以上75%未満	2/16(12.5)	1/7(14.3)	0/1(0.0)	1/8(12.5)	3/18(16.7)	2/11(18.2)	0	1/7(14.3)
	75%以上	2/6(33.3)	1/4(25.0)	0	1/2(50.0)	2/10(20.0)	2/8(25.0)	0	0/2(0.0)

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 12.2-11 を引用）

表 2.7.4.2-10　抗凝固薬の併用の有無別の有害事象発現率

		NPB-06群			プラセボ群		
背景因子区分		無	有	合計	無	有	合計
評価対象例数		29	7	36	26	10	36
有害事象発現例数		20	7	27	14	8	22
有害事象発現率 (%)		69.0	100.0	75.0	53.8	80.0	61.1
有害事象器官別大分類							
	基本語						
感染症および寄生虫症		6(20.7)	0	6(16.7)	4(15.4)	0	4(11.1)
	菌血症	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	膀胱炎	0	0	0	1(3.8)	0	1(2.8)
	胃腸炎	2(6.9)	0	2(5.6)	0	0	0
	鼻咽頭炎	2(6.9)	0	2(5.6)	1(3.8)	0	1(2.8)
	偽膜性大腸炎	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	敗血症	0	0	0	1(3.8)	0	1(2.8)
	尿路感染	0	0	0	1(3.8)	0	1(2.8)
	細菌性腹膜炎	1(3.4)	0	1(2.8)	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)		1(3.4)	1(14.3)	2(5.6)	2(7.7)	0	2(5.6)
	肝細胞癌	1(3.4)	1(14.3)	2(5.6)	2(7.7)	0	2(5.6)
血液およびリンパ系障害		1(3.4)	1(14.3)	2(5.6)	1(3.8)	0	1(2.8)
	貧血	0	0	0	1(3.8)	0	1(2.8)
	凝固因子異常	1(3.4)	1(14.3)	2(5.6)	0	0	0
代謝および栄養障害		1(3.4)	3(42.9)	4(11.1)	2(7.7)	2(20.0)	4(11.1)
	低アルブミン血症	0	0	0	0	1(10.0)	1(2.8)
	低血糖	0	3(42.9)	3(8.3)	1(3.8)	1(10.0)	2(5.6)
	低カリウム血症	0	0	0	1(3.8)	0	1(2.8)
	食欲減退	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
精神障害		1(3.4)	1(14.3)	2(5.6)	0	0	0
	不安	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	不快気分	0	1(14.3)	1(2.8)	0	0	0
神経系障害		2(6.9)	0	2(5.6)	1(3.8)	1(10.0)	2(5.6)
	頭痛	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	肝性脳症	0	0	0	1(3.8)	0	1(2.8)
	傾眠	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	咬舌	0	0	0	0	1(10.0)	1(2.8)
血管障害		0	1(14.3)	1(2.8)	0	0	0
	四肢静脈血栓症	0	1(14.3)	1(2.8)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2(6.9)	0	2(5.6)	0	1(10.0)	1(2.8)
	咳嗽	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	呼吸困難	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	鼻出血	0	0	0	0	1(10.0)	1(2.8)
胃腸障害		8(27.6)	1(14.3)	9(25.0)	5(19.2)	2(20.0)	7(19.4)
	下腹部痛	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	腹水	1(3.4)	0	1(2.8)	0	1(10.0)	1(2.8)
	便秘	1(3.4)	0	1(2.8)	1(3.8)	0	1(2.8)
	下痢	2(6.9)	1(14.3)	3(8.3)	1(3.8)	0	1(2.8)
	変色便	0	1(14.3)	1(2.8)	0	0	0
	胃腸出血	0	0	0	1(3.8)	0	1(2.8)
	痔核	0	0	0	1(3.8)	0	1(2.8)
	悪心	2(6.9)	0	2(5.6)	2(7.7)	1(10.0)	3(8.3)
	歯痛	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	胃静脈瘤	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
肝胆道系障害		2(6.9)	0	2(5.6)	2(7.7)	0	2(5.6)
	肝硬変	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	門脈血栓症	1(3.4)	0	1(2.8)	2(7.7)	0	2(5.6)
皮膚および皮下組織障害		4(13.8)	1(14.3)	5(13.9)	2(7.7)	2(20.0)	4(11.1)
	湿疹	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	紅斑	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	皮下出血	0	1(14.3)	1(2.8)	1(3.8)	0	1(2.8)
	そう痒症	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	紫斑	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	発疹	2(6.9)	0	2(5.6)	1(3.8)	0	1(2.8)
	皮膚剥脱	1(3.4)	0	1(2.8)	0	1(10.0)	1(2.8)
	中毒性皮疹	0	0	0	0	1(10.0)	1(2.8)
筋骨格系および結合組織障害		1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	側腹部痛	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
腎および尿路障害		1(3.4)	0	1(2.8)	0	1(10.0)	1(2.8)
	血尿	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	腎機能障害	0	0	0	0	1(10.0)	1(2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		5(17.2)	1(14.3)	6(16.7)	4(15.4)	4(40.0)	8(22.2)
	注射部位内出血	0	1(14.3)	1(2.8)	0	0	0
	注射部位皮膚炎	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	注射部位炎症	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	発熱	1(3.4)	0	1(2.8)	4(15.4)	4(40.0)	8(22.2)
	口渇	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	穿刺部位腫脹	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
臨床検査		3(10.3)	2(28.6)	5(13.9)	3(11.5)	1(10.0)	4(11.1)
	アンモニア増加	0	0	0	0	1(10.0)	1(2.8)
	血中アルブミン減少	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	好酸球数増加	1(3.4)	1(14.3)	2(5.6)	1(3.8)	0	1(2.8)
	尿中血陽性	0	0	0	1(3.8)	0	1(2.8)
	国際標準比増加	0	1(14.3)	1(2.8)	0	0	0
	体重増加	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	白血球数減少	0	0	0	2(7.7)	0	2(5.6)
	尿中ウロビリノーゲン増加	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		1(3.4)	2(28.6)	3(8.3)	0	1(10.0)	1(2.8)
	異物誤嚥	0	1(14.3)	1(2.8)	0	0	0
	処置による低血圧	0	0	0	0	1(10.0)	1(2.8)
	爪損傷	0	1(14.3)	1(2.8)	0	0	0
	ストーマ部出血	1(3.4)	0	1(2.8)	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 14.3-55 を引用）

表 2.7.4.2-11 抗凝固薬の併用「有」の有害事象一覧

投与群	被験者識別コード	薬剤番号	性別	年齢(歳)	体重(kg)	併用制限薬種類	併用薬	併用療法名	医師記載用語	程度	重篤度	転帰日	転帰	転帰までの日数**	治験薬との因果関係	関連なしと判断した理由	コメント	有害事象の追跡調査を打ち切った場合の理由
NPB-06群		026	男		84.2	第Xa因子阻害薬（経口）	エリキュース錠5mg、タナトリル錠5mg、ランソプラゾールOD錠30mg、ルプラック錠8mg、アロプリノール錠100mg、カナマイシンカプセル250mg、ウルソ錠100mg、リーバクト配合顆粒4.15g、アローゼン顆粒0.5g、アミノレバンEN配合散50g、ビアーレシロップ65%、アリセプトD錠5mg、メマリー錠5mg、デカドロン注射液3.3mg、ポラキス注5mg、イオパミロン300注シリンジ100ml、オルガラン静注1250単位、オムニパーク300注シリンジ100ml		注射部位内出血	軽度	非重篤		回復	3	関連なし	その他（手技によるもの）		
		077	男		68.8	抗血小板薬（経口）	アルツディスポ関節注25mg、アロプリノール錠100mg、アンテベート軟膏0.05%、ウルソ錠100mg、オイパミロン370シリンジ100ml、ガスコン錠40mg、カナマイシンカプセル250mg、キシロカイン注ポリアンプ1%、ジャヌビア錠50mg、スミルスチック5%、センノシド錠12mg、タリオンOD錠10mg、ツムラ七物降下湯、デカドロン注射液3.3mg、ネキシウムカプセル20mg、ノボラピッド注フレックスタッチ、バイアスピリン錠100mg、ピアーレシロップ65%、ビタメジン配合カプセルB25、プロマック細粒剤タイプ2g、プロセミド錠10mg、フロセミド錠20mg、リーバクト配合顆粒、リンデロンV軟膏0.12%、ルプラック錠8mg、レスタミンコークリーム1%、レバミピド錠100mg、献血アルブミン25%静注12.5g/50ml<ベネシス		低血糖症	中等度	非重篤		回復	1	関連なし	その他（検査のために絶食したため　自己血糖測定器で13：30 57mg/dl、14：00 91mg/dl）		
		076	男		80.0	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬	アルダクトンA錠25mg、イオパミロン注370シリンジ、インテナースバップ70mg、オルガドロン注射液3.8mg、オルガラン静注1250単位、キシロカイン注ポリアンプ1%、ケイツーN静注10mg、シーバラ注、センノシド錠12mg、ソルデムZA輸液500ml、テルフィス点滴静注500ml、バリエット錠10mg、ベンザリン錠5、マグラックス錠250mg、ミラドール錠50、ムコスタ錠100mg、ラシックス錠40mg、ロピオン静注50mg、ワルファリンK錠1mg(NP)		血液凝固異常	中等度	非重篤		不変	53	関連あるかもしれない			ワルファリンコントロールが難しい被験者であり、コントロールにかなりの時間を要するため。
		070	男		56.8	抗血小板薬（経口）	アダラックス-P注射液(25mg/ml)、アルダクトンA錠25mg、アルブミナー25%静注12.5g/50ml、ウルソ錠50mg、クロダラフィン60%、オイパミロン370注100ml、キシロカインポリンプスプレー8%、クラビット点滴静注500mg/20ml、セレコックス錠200mg、ゾシン静注用4.5、ソセゴン注射液15mg、タンナルビン、バイアスピリン錠100mg、ビオフェルミンR散、ピクシリン注射用1g、プラニュート配合顆粒、フロセミド錠20mg、ミラサイクリン塩酸塩点滴静注用100mg、ミノサイクリン点滴静注用100mg、メルカゾール錠5mg、ランソプラゾールOD錠15mg、レバミピド錠100mg、ロキソプロフェンNa錠60mg、ロペミンカプセル1mg、献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50ml	逆行性経肝胆道ドレナージ、胸腔ドレナージ、酸素療法	下痢	中等度	非重篤		回復	8	関連なし	併用薬剤による事象である		
									下肢静脈血栓	高度	重篤		軽快	37	関連なし	合併症による事象である	*初回投与10日後下肢静脈超音波検査にて下肢静脈血栓を認める。*初回投与11日後造影CTにて血栓なし。	症状安定しているがリクシアナは継続内服必要なため転帰軽快にて退院終了
									黒色便	軽度	非重篤		回復	2	関連なし	合併症による事象である	*初回投与10日後 上部消化管内視鏡検査　食道胃十二指腸出血なし、*初回投与11日後下部消化管内視鏡検査　大腸・回腸出血なし	
		045	女		61.7	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬	アクトス錠15、アジソン錠150mg、アムロジピン錠5mg、アロチノロール塩酸塩錠10mg、イソジンスクラブ液7.5%、ウルソデオキシコール酸錠100mg、ウルソ錠100mg、エディロールカプセル0.75μg、エリテン錠5mg、オキサトール軟膏2%mg、オムニパーク300注シリンジ150mL、クラシエ柴苓湯エキス細粒、スミルスチック3%、ソナゾイド注射用16μL、ツムラ柴苓湯エキス顆粒（医療用）、ノボラピッド30ミックス注フレックスペン、パラグルード錠0.5mg、ビオグリタゾン錠30mg、フォルテオ皮下注キット600 μg、フェキソフェナジン塩酸塩錠60mg、ブロケ錠、フロセミド錠20mg、ベイスン錠0.2、ボグリボース錠0.2mg、マグミット錠330mg、ミカルディス錠20mg、ミカルディス錠40mg、ミヤBM細粒、ミヤBM錠、ラシックス錠20mg、ラベプラゾールNa錠10mg、リーバクト配合経口ゼリー、リーバクト配合顆粒、リンデロンVGローション、レンドルミン錠0.25mg、ワーファリン錠1mg		気分不快	中等度	非重篤		回復	15	関連なし	合併症による事象である		
									爪損傷	中等度	非重篤		回復	3	関連なし	その他（爪を短く切りすぎたため）		
									低血糖症状	中等度	非重篤		回復	10	関連なし	併用薬剤による事象である		
		012	女		58.5	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬	アクトネル錠、アルダクトンA錠、イオパミロン注370シリンジ、ウルソデオキシコール散錠、カロナール錠、ジャヌビア錠、スミルスチック3%、セイブル錠、ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒、ノボラピッド注フレックスタッチ、ブロケ錠、プレドニン錠、プロセミド錠、プロテゾラムOD錠、ラベプラゾールNa錠、ランタス注ソロスター、レンドルミンD錠、ワーファリン錠		低血糖	中等度	非重篤		回復	2	関連なし	合併症による事象である	*初回投与6日後 BS55、*初回投与7日後 BS132	
									皮下出血	軽度	非重篤		回復	2	関連なし	原疾患による事象である		
									INR増加	中等度	非重篤		回復	8	関連あるかもしれない		*初回投与26日後 INR4.89、*初回投与33日後 INR1.70	
		053	女		55.2	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬	25mgアリナミンF糖衣錠、アルロイドG内用液5%、オムニパーク300シリンジ、スピロノラクトン錠25mg、ソナゾイド注射用16μL、ダイアート錠30mg、プロテゾラムOD錠0.25mg、ランソプラゾールOD錠15mg、リーゼ錠5mg、ワーファリン錠	上部内視鏡	好酸球増加	軽度	非重篤		回復	8	関連あるかもしれない			
									異物誤嚥	中等度	非重篤		回復	3	関連なし	その他（薬のPTPシートを誤って飲んだ事が原因のため）		
									肝細胞癌再発	中等度	重篤		回復	43	関連なし	原疾患による事象である	*初回投与36日後 腹部造影エコーで肝細胞癌が確定し、*初回投与70日後入院、*初回投与71日後にRFA施行。 重篤度を「重篤」に変更した。 肝細胞癌の局所再発であり、治験薬との因果関係は否定できる。*初回投与78日後退院をもって回復と判断した。	

*：初回投与開始日を1日として投与開始後日数を算出
**：転帰までの日数=転帰日-発現日+1
読み替えに用いた用語集：MedDRA/J (Ver. 19.0)

★新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

表 2.7.4.2-11　抗凝固薬の併用「有」の有害事象一覧　つづき

投与群	被験者識別コード	薬剤番号	性別	年齢(歳)	体重(kg)	併用制限薬種類	併用薬	併用療法名	医師記載用語	程度	重篤度	転帰日	転帰	転帰までの日数**	治験薬との因果関係	関連なしと判断した理由	コメント	有害事象の追跡調査を打ち切った場合の理由
プラセボ群	[redacted]	002	男	[redacted]	67.3	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬	アルダクトンA錠25mg、アルブミナー25%静注12.5g/50ml、イオパミロン注300シリンジ、インジゴカルミン注20mg「第一三共」、クラリット口配合散、オイパロミン370注シリンジ、オルガラン静注1250単位、ガスコンドロップ内用液2%、キシロカインゼリー2%、キシロカインポンプスプレー8%、サムスカ錠7.5mg、メリエット錠10mg、プスコパン注20mg、プロナーゼMS、ヘパリンNa注ック用10単位/mLシリンジ「オーケfull」10mL、ムコスタ錠100mg、ユリノーム錠50mg、ラシックス錠40mg、ワルファリンK錠1mg「NP」、炭酸水素ナトリウム					[redacted]	回復	4	関連なし	原疾患による事象である		
		028	女		52.8	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬	アミノレバン-EN配合散、アルダクトンA錠25mg、イオパミロン注370シリンジ、イオマロン300注シリンジ 100mL[JTR]、ウルソ錠100mg、オルガラン静注1250単位、ソルアセトF輸液500mL、ソルダクトン静注用100mg、ネキシウムカプセル、ノイアート静注用(献血)1500単位、プロプレス錠8mg、ヘパリンNa注ック用100単位/mLシリンジ5mL「ニプロ」、マグミット錠330mg、ラクツロースシロップ60%、ラシックス注20mg、リーバクト配合顆粒、ワーファリン錠1mg		低血圧	中等度	非重篤		回復	2	関連なし	併用薬剤による事象である	発症（*初回投与日）：BP74/50 転帰（*初回投与1日後）：BP90/58	
									腹水	中等度	非重篤		軽快	14	関連なし	原疾患による事象である	併用薬剤（利尿剤）を中止したことによるものである。	治験薬との因果関係はなく、利尿剤でコントロールがついていると言えるため。
		047	女		53.5	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬	アンスロビンP1500、イオパミロン注370シリンジ、ウルソデオキシコール酸錠、ウルソ錠、オムニパーク350注シリンジ100mL、トラセンタ錠、メリエット錠、マグラックス錠 ラベプラゾールNa錠、レバミピド錠、ワーファリン錠	冷罨法	発熱	軽度	非重篤		回復	3	関連なし	原疾患による事象である	*初回投与5日後 T=37.5℃、*初回投与7日後 T=36.9℃	
		044	女		59.1	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬	アルダクトンA錠25mg、アルブミナー25%静注12.5g/50ml、アンスロビンP1500注射用、ウルソデオキシコール酸錠100mg「サワイ」、ウルソ錠100mg、オムニパーク350注シリンジ100ml、オルガラン静注1250単位、カルボシステイン錠500mg「サワイ」、グリチロン配合錠、コカール錠200mg、サムスカ錠7.5mg、ステブロン軟膏0.05%、スピロノラクトン錠25mg「テバ」、セフォセブ静注用1g、ダリオンOD錠10mg、ヒシファーゲンC注フラバシック錠20mg、プロセミド錠20mg「テバ」、モニラック原末、ラグノスゼリー分包16.05g、ラシックス錠20mg、ラベプラゾールNa錠10mg「ファイザー」、リーバクト配合顆粒、ワーファリン錠0.5mg		中毒疹	中等度	非重篤		回復	10	おそらく関連あり			
									発熱	中等度	非重篤		回復	2	関連あるかもしれない			
									舌咬傷	軽度	非重篤		回復	16	関連なし	その他（偶発事象）		
		022	女		31.9	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬	アルダクトンA錠 25mg、ウルソ錠 100mg、オイパロミン300注シリンジ、セルタッチパップ70、ソルゲムI輸液、タケプロンOD錠 15、トラセンタ錠 5mg、ムルキナ点眼液 0.1%、ラクテックD輸液、ラシックス注 20mg、リーバクト配合顆粒、ワーファリン錠 1mg	デュオアクティブCGF	皮膚剥離	中等度	非重篤		回復	21	関連なし	その他（皮膚が脆弱であるという被験者の体質によるもの）		
									腎機能低下の悪化	中等度	非重篤		回復	8	関連なし	その他（脱水コントロールで血管内脱水となる）		
		069	男		62.9	抗血小板薬（経口）	アレグラ錠60mg、ウルソデオキシコール酸錠100mg「トーワ」、ウルソ錠100mg、オムニパーク300注シリンジ125ml、グリメピリド錠1mg「オーハラ」、グリメピリド錠1mg「タナベ」、シロスタゾール錠50mg「日医工」、ニフェジピンCR錠20mg「トーワ」、バリミット錠10mg、プレタールOD錠50mg、ベンズブロマロン錠50mg「杏林」、ミカルディス錠40mg、ユリノーム錠50mg、ラベプラゾールNa塩錠10mg「明治」、レスタミンコーワクリーム1%		体温上昇	軽度	非重篤		回復	2	関連なし	その他（偶発的な事象で自然に回復した為、治験薬との関連はないと考える。）		
									鼻出血	軽度	非重篤		回復	1	関連なし	その他（偶発的な事象で、自然に回復したため治験薬との関連はなし。）		
		014	女		51.2	抗血小板薬（経口）	アミノレバン-EN 配合散、ウルソデオキシコール酸錠、エルカルチン錠、オムニパーク300シリンジ、カロナール錠、ジクアス点眼液3%、スピロノラクトン錠、ソルビデム西日販強OD錠、ダイアート錠、タプロス点眼液0.0015%、ヒアロン酸点眼液0.1%、ビソプロロールフマル酸錠錠、ビタメジン配合カプセルB25、ファモチジン、フェブリク錠、プレタールOD錠、ヘパリンNa注5千単位、ラシックス錠、リーバクト配合顆粒、レスタミンコークリーム1%、ローコール錠、ワーファリン錠、酸化マグネシウム錠、生理食塩注500ml	酸素療法	アンモニア値上昇	軽度	非重篤		回復	3	関連なし	原疾患による事象である	*初回投与9日後 院内採血アンモニア値 111、*初回投与11日後 89	
									発熱	中等度	重篤		回復	4	関連なし	その他（治験薬の投与は*初回投与4日後終了して7日後に出現した事象であり、時間的経過から治験薬との因果関係はないと判断した。断定はできないが、カテーテル留置が原因と考えられる。 *初回投与11日後 T＝39.8℃、*初回投与14日後 T=36.5℃）		
		075	男		58.9	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬	アミノレバン-EN配合散50g、アローゼン顆粒、ウルソデオキシコール酸錠100mg、エバレスタット錠50、エルカルチンFF内用液10%、オイパロミン370注シリンジ100ml、グリセリン浣腸[オヲタ]60、スピロノラクトン錠25mg、ストローケー錠600mg、セン ノシド錠12mg、テルペラシン注射液、トレシーバ注フレックスタッチ、ノボラピッド注フレックスタッチ、バリミット錠10mg、ビアールショック95%、ピオスリー配合散、ビュスルファートNa内用液0.75%、プリウ錠、プロセミド錠20mg、ボラプレジンクOD錠75mg、マグミット錠330mg、モーラスパップ30mg、モリヘパミン点滴静注、リーバクト配合顆粒4.15g、リジアナ錠、ワーファリン錠1mg、新レシカルボン坐薬、硝酸ポリミキシンB錠100万単位、芍薬甘草湯エキス顆粒		嘔気	中等度	非重篤		回復	1	関連なし	合併症による事象である		
									低血糖	中等度	非重篤		回復	1	関連なし	合併症による事象である		

*：初回投与開始日を1日として投与開始後日数を算出
**：転帰までの日数=転帰日-発現日+1
読み替えに用いた用語集：MedDRAJ（Ver. 19.0）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 16.2.4.1、表 16.2.5.2、表 16.2.7.1 より改変）

★新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

表 2.7.4.2-12　抗凝固薬の併用の有無別の副作用発現率

		NPB-06群			プラセボ群		
背景因子区分		無	有	合計	無	有	合計
評価対象例数		29	7	36	26	10	36
副作用発現例数		5	3	8	6	1	7
副作用発現率（%）		17.2	42.9	22.2	23.1	10.0	19.4
有害事象器官別大分類							
	基本語						
感染症および寄生虫症		0	0	0	2(7.7)	0	2(5.6)
	膀胱炎	0	0	0	1(3.8)	0	1(2.8)
	敗血症	0	0	0	1(3.8)	0	1(2.8)
血液およびリンパ系障害		0	1(14.3)	1(2.8)	0	0	0
	凝固因子異常	0	1(14.3)	1(2.8)	0	0	0
神経系障害		1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	頭痛	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
胃腸障害		1(3.4)	0	1(2.8)	2(7.7)	0	2(5.6)
	便秘	0	0	0	1(3.8)	0	1(2.8)
	下痢	0	0	0	1(3.8)	0	1(2.8)
	悪心	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		1(3.4)	0	1(2.8)	0	1(10.0)	1(2.8)
	発疹	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	中毒性皮疹	0	0	0	0	1(10.0)	1(2.8)
腎および尿路障害		1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	血尿	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		3(10.3)	0	3(8.3)	1(3.8)	1(10.0)	2(5.6)
	注射部位皮膚炎	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	注射部位炎症	1(3.4)	0	1(2.8)	0	0	0
	発熱	1(3.4)	0	1(2.8)	1(3.8)	1(10.0)	2(5.6)
臨床検査		1(3.4)	2(28.6)	3(8.3)	2(7.7)	0	2(5.6)
	好酸球数増加	1(3.4)	1(14.3)	2(5.6)	1(3.8)	0	1(2.8)
	尿中血陽性	0	0	0	1(3.8)	0	1(2.8)
	国際標準比増加	0	1(14.3)	1(2.8)	0	0	0
	白血球数減少	0	0	0	1(3.8)	0	1(2.8)

()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 14.3-56 を引用）

(6) 有害事象の発現状況：出血関連

MedDRA SMQ を用いて SMQ「出血」、「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞」に含まれる PT 及び MedDRA の PT「凝固因子異常」、PT「変色便」を出血関連の有害事象と定義し、表 2.7.4.2-13 に示す。

出血関連の有害事象発現率は、NPB-06 群で 25.0%（9/36 例）、プラセボ群で 11.1%（4/36 例）であった。NPB-06 群の症例のみで認められた有害事象は、「凝固因子異常」、「細菌性腹膜炎」、「変色便」、「紫斑」、「血尿」、「注射部位内出血」、「国際標準比増加」、「ストーマ部出血」であった。

表 2.7.4.2-13　出血関連の有害事象発現率

事象名	NPB-06群(36例)	プラセボ群 (36例)
出血関連有害事象合計	25.0 (9)	11.1 (4)
凝固因子異常	5.6 (2)	0
皮下出血	2.8 (1)	2.8 (1)
細菌性腹膜炎	2.8 (1)	0
鼻出血	0	2.8 (1)
変色便	2.8 (1)	0
胃腸出血	0	2.8 (1)
紫斑	2.8 (1)	0
血尿	2.8 (1)	0
注射部位内出血	2.8 (1)	0
尿中血陽性	0	2.8 (1)
国際標準比増加	2.8 (1)	0
ストーマ部出血	2.8 (1)	0

MedDRA/J ver.19.0

発現割合%（例数）

2.7.4.2.2 死亡

NPB-06-04/C-01 試験において死亡例は認めなかった。

2.7.4.2.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象発現症例一覧表を表 2.7.4.7 付録-1 及び表 2.7.4.7 付録-2 に示した。

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 で認められた重篤な有害事象の内訳は、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。

2.7.4.2.4 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象の内訳を表 2.7.4.2-14、他の重要な有害事象発現症例一覧表を表 2.7.4.7 付録-3 に示した。

他の重要な有害事象について治験実施計画書で規定していなかったが、統計解析計画書において「重篤な有害事象として報告されているもの以外で、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常（重篤という定義を満たすもの以外）及びそれにより治験薬治療の中止、減量、又は重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかった全ての事象を他の重要な有害事象とする。更に、添付文書に記載のある重大な副作用「ショック、アナフィラキシー」、「呼吸困難」、「喘鳴」、「胸内苦悶」、「血圧低下」、「チアノーゼ」に関する有害事象（重篤な有害事象を除く）を重要な有害事象とする。」と規定し解析した。

- 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。

表 2.7.4.2-14 他の重要な有害事象（SAS）

	NPB-06群		プラセボ群	
解析対象例数	36		36	
	発現症例数	発現率[a)]	発現症例数	発現率[a)]
ショック、アナフィラキシー	0	0	0	0
呼吸困難	1	2.8	0	0
喘鳴	0	0	0	0
胸内苦悶	0	0	0	0
血圧低下	0	0	1	2.8
チアノーゼ	0	0	0	0
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	5	13.9	1	2.8

a): 発現率＝(発現症例数 / 解析対象症例数)×100(%)

MedDRA/J（Ver. 19.0）

（資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.3-4 を引用）

治験中止を必要とした有害事象の発現率及び内訳を表 2.7.4.2-15、有害事象発現により治験を中止した症例一覧表を表 2.7.4.7 付録-4 に示した。

・NPB-06 群における、器官別大分類の内訳は、血管障害、胃腸障害が各 2.8%（1/36 例）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。

・プラセボ群における、器官別大分類の内訳は、肝胆道系障害が 2.8%（1/36 例）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。

表 2.7.4.2-15　治験中止を必要とした有害事象（SAS）

		NPB-06群	プラセボ群
評価対象例数		36	36
有害事象発現例数		2	1
有害事象発現率（%）		5.6	2.8
有害事象器官別大分類			
	基本語	発現例数（発現率%）	発現例数（発現率%）
血管障害		1(2.8)	0
	四肢静脈血栓症	1(2.8)	0
胃腸障害		1(2.8)	0
	悪心	1(2.8)	0
肝胆道系障害		0	1(2.8)
	門脈血栓症	0	1(2.8)

発現率(%)＝(発現例数／評価対象例数)×100

同一症例で同一事象が複数発現の場合，例数は1例として集計

MedDRA/J（Ver. 19.0）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.3-5 を引用）

治験中止を必要とした副作用の発現率及び内訳を表 2.7.4.2-16 に示した。

・NPB-06 群における、器官別大分類の内訳は、胃腸障害が 2.8%（1/36 例）であった。

基本語別の内訳は、悪心が 2.8%（1/36 例）であった。

・プラセボ群では、治験中止を必要とした副作用は認めなかった。

表 2.7.4.2-16　治験中止を必要とした副作用（SAS）

		NPB-06群	プラセボ群
評価対象例数		36	36
副作用発現例数		1	0
副作用発現率（%）		2.8	0.0
有害事象器官別大分類			
	基本語	発現例数（発現率%）	発現例数（発現率%）
胃腸障害		1(2.8)	0
	悪心	1(2.8)	0

発現率(%)＝(発現例数／評価対象例数)×100

同一症例で同一事象が複数発現の場合，例数は1例として集計

MedDRA/J（Ver. 19.0）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.3-6 を引用）

2.7.4.2.5 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象の文章による説明は第5部（資料番号5.3.5.1-1）の治験総括報告書に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

異常変動と判断された個々の臨床検査値異常は、有害事象として集計・前述した。したがって、以下は臨床検査の各項目の要約統計量の推移・系統的変動について主として観察・記述した。

(1) 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の項目別の時系列推移

血液一般、凝固線溶系及び血液生化学的検査の項目別の時系列推移を表 2.7.4.7 付録-5、表 2.7.4.7 付録-6 及び表 2.7.4.7 付録-7 に示した。定性尿検査値のスクリーニング期と治験薬投与後観察期の推移について、尿検査値の時系列推移シフトテーブルを表 2.7.4.7 付録-8 に示した。

いずれの項目においても、投与開始前と投与後観察期の検査値の比較で臨床的に問題となるような系統的な変動は認めなかった。

(2) 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の異常値の項目別の時系列推移

血液一般、凝固線溶系及び血液生化学的検査の項目別の異常値の時系列推移を表 2.7.4.7 付録-9、表 2.7.4.7 付録-10 及び表 2.7.4.7 付録-11 に示した。尿検査の異常値の時系列推移を表 2.7.4.7 付録-12 に示した。

いずれの項目においても、投与開始前と投与後観察期の検査値の比較で臨床的に問題となるような系統的な変動は認めなかった。

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

異常変動と判断された個々の身体的所見は、有害事象として集計・前述した。したがって、以下は身体的所見に関する各項目の要約統計量の推移・系統的変動について主として観察・記述した。

身体的所見（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温）の時系列推移を表 2.7.4.7 付録-13 に示した。

いずれの項目においても、投与開始前と投与後観察期の検査値の比較で臨床的に問題となるような系統的変動は認めなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

性別、年齢などの内因性要因別の有害事象の発現状況に関する検討は、「2.7.4.2.1 (5) 有害事象の発現状況：背景因子別」に記載した（表 2.7.4.2-8 被験者背景別有害事象（SAS）参照）。

解析対象とした内因性要因が、有害事象の発現率に対して影響を及ぼす所見は認めなかった。

NPB-06-04/C-01 試験において、肝硬変「有」が 97.2%（70/72 例：NPB-06 群 34/36 例、プラセボ群 36/36 例）であったことから、肝硬変等の肝疾患以外で門脈血栓症の要因となる可能性がある炎症性疾患（膵炎、大腸炎等）については、検討を実施していない。同様に、NPB-06-04/C-01 試験において、Child-Pugh スコア 11 点以上を除外としており、Child-Pugh 分類で Group C に分類されるのは Child-Pugh スコア 10 点の症例のみであるため、限定的な検討として実施した。

2.7.4.5.2 外因性要因

門脈血栓の原因疾患、手技などの外因性要因別の有害事象の発現状況に関する検討は、「2.7.4.2.1 (5) 有害事象の発現状況：背景因子別」に記載した（表 2.7.4.2-8 被験者背景別有害事象（SAS）参照）。

解析対象とした外因性要因が、有害事象の発現率に対して影響を及ぼす所見は認めなかった。

NPB-06-04/C-01 試験において、6 ヶ月以内の脾臓摘出術「有」は 0%であったため、検討が実施することができなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

NPB-06 の薬物相互作用に関する検討を目的とした臨床試験は実施していない。

抗凝固薬（併用制限薬：経口抗凝固薬）の併用の有無別の有害事象の発現率は、NPB-06 群において「無」が 69.0%（20/29 例）、「有」が 100%（7/7 例）であり、プラセボ群において 53.8%（14/26 例）、80.0%（8/10 例）であった。同様に副作用の発現頻度は、NPB-06 群において「無」が 17.2%（5/29 例）、「有」が 42.9%（3/7 例）であり、プラセボ群において 23.1%（6/26 例）、10.0%（1/10 例）であったことから、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。

併用されている抗凝固薬（併用制限薬：経口抗凝固薬）において、ワルファリンカリウム（ビタミン K 依存性凝固因子合成阻害薬）は、NPB-06 群 4/7 例、プラセボ群 6/8 例で併用されており、NPB-06 群において「凝固因子異常」、「国際標準比増加」「好酸球数増加」が認められた。

NPB-06 の有効成分は人アンチトロンビンⅢであり、他の凝固剤との併用で NPB-06 の作用が増強されるおそれがあるため、本治験結果に基づいた新たな併用注意が必要と考えられた。

表 2.7.4.5-1 NPB-06 の添付文書における［併用注意］（併用に注意すること）の表記

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ［トロンボモデュリンアルファ（遺伝子組換え）製剤、ワルファリンカリウム等］	本剤の作用が増強するおそれがある	併用により、抗凝固作用が相加的に作用する。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の妊婦及び授乳時の安全性の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

NPB-06-04/C-01 試験では、除外基準を設けて当該女性患者を組み入れなかったため、当該女性患者における安全性は確立していない。

したがって、添付文書（案）の使用上の注意「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」項は、現行の添付文書と同じ内容（表 2.7.4.5-2 参照）とした。

表 2.7.4.5-2 NPB-06 の添付文書における「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」に関する表記

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 ［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。］

2.7.4.5.5 過量投与

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かった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

NPB-06-04/C-01 試験及び製造販売後の使用経験において薬物乱用に関する有害事象の発現を示唆する所見は認められていない。

2.7.4.5.7 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所見は認められていない。

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

NPB-06-04/C-01 試験及び製造販売後の使用経験において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に関する有害事象の発現を示唆する成績は認められていない。

2.7.4.6 製造販売後データ

2.7.4.6.1 国内製造販売後データ

2.7.4.6.1.1 使用成績調査

本剤の承認取得済みの効能・効果「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）」に対する使用成績調査実施計画書は、次のとおり提出している。

- 急性期 DIC 診断基準に基づく感染症性 DIC に対する献血ノンスロンの特定使用成績調査（添付資料番号 5.3.6-2）[2)]

また、本承認申請に際して、添付文書（第 17 版）を更に改訂すべき特記すべき安全性所見は、NPB-06-04/C-01 試験において得られていない。

本剤の特定使用成績調査で認められた副作用等の発現率を表 2.7.4.6-1 に示す。
特定使用成績調査の調査期間 2006 年 5 月 8 日から 2009 年 11 月 30 日までに 1,435 例が登録された。特定使用成績調査で認められた副作用等の発現症例率は 2.16%（31/1435 例）で、その重篤性は（担当医判定）は重篤が 19 件、中等度が 4 件、軽微が 18 件であった。

表 2.7.4.6-1　特定使用成績調査

時　期	平成 18 年 5 月 8 日～ 平成 21 年 11 月 30 日			
調査施設数	164			
調査症例数	1,435			
副作用等の発現症例数	31			
副作用等の発現件数	41			
副作用等の発現症例率	2.16%			
副作用等の種類	副作用等の種類別重篤性別発現症例(件数)率(%)			
	重篤	中等度	軽微	計
感染症および寄生虫症				1 例
＊帯状疱疹	1　(0.07)			
血液およびリンパ系障害				1 例
＊貧血	1　(0.07)			
血管障害				12 例
＊大脳動脈塞栓症	1　(0.07)			
＊脳出血	1　(0.07)			
胃腸出血	2　(0.14)			
直腸出血	1　(0.07)			
下部消化管出血	1　(0.07)		2 (0.14)	
処置後出血	1　(0.07)			
出血性貧血	1　(0.07)			
腹腔内出血	1　(0.07)			
出血性素因		1 (0.07)		
肝胆道系障害				6 例
＊肝機能異常	1　(0.07)		1 (0.07)	
＊高ビリルビン血症	1　(0.07)			
＊肝障害	3　(0.21)			
皮膚および皮下組織障害				1 例
薬疹			1 (0.07)	
腎および尿路障害				1 例
＊腎機能障害			1 (0.07)	
臨床検査				12 例
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			4 (0.28)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			5 (0.35)	
＊血中ビリルビン増加	1　(0.07)		1 (0.07)	
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (0.07)	1 (0.07)	
＊血中尿素増加	1　(0.07)			
＊リンパ球数減少		1 (0.07)		
＊血小板数減少	1　(0.07)			
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (0.07)		
肝酵素上昇			1 (0.07)	
＊膵酵素増加			1 (0.07)	

＊使用上の注意に記載されていない(未知の)副作用等

(添付資料番号 5.3.6-2、特定使用成績調査)

2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7 付録-1　重篤な有害事象発現症例一覧表 1（SAS）（NPB-06-04/C-01 試験）

投与群	被験者識別コード	薬剤番号	症例採否 SAS	FAS	PPS	性別	年齢(歳)	体重(kg)	医師記載用語	器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	発現日	発現時期	発現までの日数*	程度	重篤度	転帰日	転帰	転帰までの日数**	治験薬以外の処置	治験薬との因果関係	関連なしと判断した理由	コメント	有害事象の追跡調査を打ち切った場合の理由
NPB-06群		070	採用	採用	不採用	男		56.8	下肢静脈血栓	血管障害	四肢静脈血栓症		追加投与開始後(1回目)	9	高度	重篤		軽快	37	有(ヘパリン*初回投与10日後～*初回投与11日後 リカシアナ*初回投与11日後～継続 併用薬剤No.3,6,8,20,21,22減量 併用薬剤No.4,7,15,16,27,28,41,43,45,47中止)	関連なし	合併症による事象である	*初回投与10日後下肢静脈超音波検査にて下肢静脈血栓を認める。*初回投与11日後造影CTにて血栓なし。	症状安定しているがリカシアナは継続内服必要なため転帰軽快にて追跡終了
		078	採用	採用	採用	男		75.9	肝硬変の悪化	肝胆道系障害	肝硬変		追加投与開始後(2回目)	35	中等度	重篤		回復	12	有(フロセミド錠20mg「テバ」40mg/日*初回投与34日後～*初回投与41日後、フロセミド錠20mg「テバ」20mg/日*初回投与42日後～継続中、スピロノラクトン錠25mg「テバ」50mg/日 *初回投与34日後～*初回投与41日後、スピロノラクトン錠25mg「テバ」25mg/日*初回投与42日後～継続中、ワーファリン錠1mg/日 *初回投与34日後～*初回投与37日後、ワーファリン錠1.5mg/日*初回投与38日後～*初回投与42日後 20%取血アルブミン50ml *初回投与34日後～、*初回投与37日後～*初回投与39日後、*初回投与42日後～*初回投与44日後 ビアーレシロップ66% 60ml/日 *初回投与41日後～継続中、テルフィス000ml/日 *初回投与41日後～*初回投与42日後 ラシックス注20mg 10mg/日 *初回投与37日後～*初回投与39日後 酸素療法*初回投与42日後～*初回投与43日後)	関連なし	原疾患による事象である	胸部レントゲン検査(*初回投与42日後)胸水認めず 超音波検査(*初回投与37日後)腹水なし、門脈臍部の血栓は増大なし。体重:82.0kg(*初回投与34日後)、75.9kg(*初回投与44日後)	
		053	採用	採用	採用	女		55.2	肝細胞癌再発	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)	肝細胞癌		追加投与開始後(2回目)	37	中等度	重篤		回復	43	有(RFA)	関連なし	原疾患による事象である	*初回投与36日後 腹部造影エコーで肝細胞癌が確定し、*初回投与70日後入院、*初回投与71日後にRFA施行。重篤度を「重篤」に変更した。肝細胞癌の局所再発であり、治験薬との因果関係は否定できる。*初回投与78日後退院をもって回復と判断した。	
		048	採用	採用	採用	男		61.8	菌血症	感染症および寄生虫症	菌血症		初回投与開始後	11	中等度	重篤		回復	19	有(併用薬No.14.16)	関連なし	その他((1)治験薬投与終了後6日目の発症であること (2)創皮膚が褐色プリウ状態であることから治験薬との因果関係は臨床上否定できると考える)	*初回投与10日後体温38.7℃	
		041	採用	採用	採用	男		90.5	肝細胞がんの悪化	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)	肝細胞癌		追加投与開始後(2回目)	31	中等度	重篤		不変	29	有(アンギオ後バルーン非閉塞下に右肝動脈よりエピルビシン15mg+リピオドール1.5mLを動注。 さらに左肝動脈よりエピルビシン15mg+リピオドール1.5mLを動注した。(*初回投与52日後))	関連なし	その他(肝細胞がんの基礎的変化によるもの。)	PIVKA-II 108mAu/mL(*初回投与30日後)、167mAu/mL(*初回投与51日後)トータルAFP 742.0ng/mL(*初回投与30日後)、1373.4ng/mL(*初回投与51日後)	これまでの推移からも、当該有害事象は今後も基礎的に悪化していくことが予想されるため、当面回復の目処が立たないため。治験の追跡は*初回投与58日後の追跡をもって終了とした。
プラセボ群		016	採用	採用	不採用	女		59.5	門脈本幹血栓増悪	肝胆道系障害	門脈血栓症		初回投与開始後	4	高度	重篤		回復	15	有(オルガラン静注1250単位 1mL *初回投与4日後～*初回投与7日後、オルガラン静注1250単位 2mL*初回投与8日後～継続中 ワーファリン錠1mg 4mg/日 *初回投与16日後～継続中)	関連なし	原疾患による事象である	超音波検査(*初回投与8日後)門脈本幹の血栓は変化なし 造影CT検査(*初回投与18日後)門脈本幹の血栓消退傾向	
		035	採用	採用	採用	女		45.0	消化管出血(疑)	胃腸障害	胃腸出血		初回投与開始後	14	中等度	重篤		回復	24	有(併用薬剤No.1,2,4,7,14,19-23中止、No.29,31,32,35開始。*初回投与21日後 赤血球濃厚液輸血2単位、*初回投与18日後 ソルデム3A500mL)	関連なし	その他(治験薬投与終了から9日間経過しているため)	出血源特定のため下記検査を実施したが、肺野、食道、胃、十二指腸に出血認めず。CT検査(*初回投与13日後)胸部レントゲン検査(*初回投与13日後)上部消化管内視鏡検査(*初回投与17日後)	
		014	採用	採用	採用	女		51.2	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱		初回投与開始後	12	中等度	重篤		回復	4	有(カロナール内服と酸素療法)	関連なし	その他(治験薬の投与は*初回投与4日後に終了して7日後に出現した事象であり、時間的経過から治験薬との因果関係はないと判断した。断定はできないが、カテーテル留置が原因と考えられる。*初回投与11日後T=39.8℃、*初回投与14日後T=36.5℃)		

*：初回投与開始日を1日として投与開始後日数を算出
**：転帰までの日数=転帰日-発現日+1

読み替えに用いた用語集： MedDRA/J（Ver. 19.0）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.3-3 を引用）

★新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

表 2.7.4.7 付録-2 重篤な有害事象発現症例一覧表 2（SAS）（NPB-06-04/C-01 試験）

投与群	被験者識別コード	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	発現日までの日数[a]	持続期間[b]	因果関係	程度	重篤度	処置 処置内容	転帰
NPB-06群 n=36	[redacted]	日本人	1,500国際単位/日、5日間 追加投与1回	男	[redacted]	下痢	5	8	関連なし	中等度	非重篤	有 (併用薬20, 21, 22,42,43,44,45,46,47開始)	回復
						下肢静脈血栓	9	37	関連なし	高度	重篤	有 (ヘパリン*初回投与10日後～*初回投与11日後 リクシアナ*初回投与11日後～継続 併用薬剤No.3,6,8,20,21,22減量 併用薬剤No.4,7,15,16,27,28,41,43,45,47中止)	軽快
						変色便	11	2	関連なし	軽度	非重篤	無	回復
		日本人	1,500国際単位/日、5日間 追加投与2回	男		便秘	3	9	関連なし	中等度	非重篤	有 (併用薬NO.24の使用)	回復
						悪心	7	3	関連なし	中等度	非重篤	有 (併用薬NO.25の使用)	回復
						肝硬変	35	12	関連なし	中等度	重篤	有 (フロセミド錠20mg「テバ」40mg/日*初回投与34日後～*初回投与41日後、フロセミド錠20mg「テバ」20mg/日 *初回投与42日後～継続中、スピロノラクトン錠25mg「テバ」50mg/日 *初回投与34日後～*初回投与41日後、スピロノラクトン錠25mg「テバ」25mg/日*初回投与42日後～継続中、ワーファリン錠1mg/日 *初回投与34日後～*初回投与37日後、ワーファリン錠1.5mg/日 *初回投与38日後～*初回投与42日後 20%献血アルブミン50ml *初回投与34日後、*初回投与37日後～*初回投与39日後、*初回投与42日後～*初回投与44日後 ピアーレシロップ65% 60ml/日 *初回投与41日後～継続中、テルフィス500ml/日 *初回投与41日後～*初回投与42日後 ラシックス注20mg 10mg/日 *初回投与37日後～*初回投与39日後 酸素療法*初回投与42日後～*初回投与43日後)	回復
		日本人	1,500国際単位/日、5日間 追加投与2回	女		好酸球数増加	14	8	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	無	回復
						異物誤嚥	35	3	関連なし	中等度	非重篤	有 (アルロイドG内用液5%、上部内視鏡)	回復
						肝細胞癌	37	43	関連なし	中等度	重篤	有 (RFA)	回復
		日本人	1,500国際単位/日、5日間 追加投与なし	男		菌血症	11	19	関連なし	中等度	重篤	有 (併用薬No.14.16)	回復
		日本人	1,500国際単位/日、5日間 追加投与2回	男		下痢	5	2	関連なし	軽度	非重篤	有 (併用薬剤9,10,11を開始)	回復
						傾眠	14	1	関連なし	軽度	非重篤	無	回復
						肝細胞癌	31	29	関連なし	中等度	重篤	有 (アンギオ後バルーン非閉塞下に右肝動脈よりエピルビシン15mg+リピオドール1.5mLを動注。さらに左肝動脈よりエピルビシン15mg+リピオドール1.5mLを動注した。(*初回投与52日後))	不変
プラセボ群 n=36		日本人	1,500国際単位/日、5日間 追加投与なし	女		門脈血栓症	4	15	関連なし	高度	重篤	有 (オルガラン静注1250単位 1mL *初回投与4日後～*初回投与7日後、オルガラン静注1250単位 2mL*初回投与8日後～継続中 ワーファリン錠1mg 4mg/日 *初回投与16日後～継続中)	回復
		日本人	1,500国際単位/日、5日間 追加投与なし	女		肝細胞癌	9	10	関連なし	中等度	非重篤	有 (併用薬剤No.20開始)	不変
						胃腸出血	14	24	関連なし	中等度	重篤	有 (併用薬剤No.1.2.4.7.14.19-23中止。No.29.31.32.35開始。*初回投与21日後 赤血球濃厚液輸血2単位、*初回投与18日後 ソルデム3A500mL)	回復
						悪心	15	2	関連なし	中等度	非重篤	有 (併用薬剤No,30開始)	回復
		日本人	1,500国際単位/日、5日間 追加投与なし	女		アンモニア増加	10	3	関連なし	軽度	非重篤	無	回復
						発熱	12	4	関連なし	中等度	重篤	有 (カロナール内服と酸素療法)	回復

a) : 初回投与開始日を1日として投与開始後日数を算出
b) : 転帰までの日数=転帰日-発現日+1より持続日数を算出

読み替えに用いた用語集： MedDRA/J（Ver. 19.0）

★新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

表 2.7.4.7 付録-3　他の重要な有害事象発現症例一覧表（SAS）（NPB-06-04/C-01 試験）

投与群	被験者識別コード	薬剤番号	症例採否 SAS	FAS	PPS	性別	年齢（歳）	体重（kg）	医師記載用語	器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	発現日	発現時期	発現までの日数*	程度	重篤度	転帰日	転帰	転帰までの日数**	治験薬以外の処置	治験薬との因果関係	関連なしと判断した理由	コメント	有害事象の追跡調査を打ち切った場合の理由
NPB-06群	[redacted]	067	採用	採用	採用	男	[redacted]	73.8	呼吸苦	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	[redacted]	初回投与開始後	5	中等度	非重篤	[redacted]	回復	14	有(併用療法No.1を開始)	関連なし	その他(胸水と胸水による胸膜部圧迫のため)		
	[redacted]	076	採用	採用	採用	男	[redacted]	80.0	血液凝固異常	血液およびリンパ系障害	凝固因子異常	[redacted]	初回投与開始後	6	中等度	非重篤	[redacted]	不変	53	有(併用薬No.18使用。No.1 ワルファリン *初回投与15日後-中止、*初回投与20日後- 減量して再開（併用薬No.21）、*初回投与24日後- 4mgに戻す、*初回投与57日後中止。No.16オルガラン,*初回投与15日後中止、*初回投与16日後より再開（併用薬No.17）。）	関連あるかもしれない			ワルファリンコントロールが難しい被験者であり、コントロールにかなりの時間を要するため。
	[redacted]	012	採用	採用	採用	女	[redacted]	58.5	INR増加	臨床検査	国際標準比増加	[redacted]	追加投与開始後（1回目）	27	中等度	非重篤	[redacted]	回復	8	有(ワーファリンの休薬と減量(2mgから1mg))	関連あるかもしれない		*初回投与26日後 INR4.89、*初回投与31日後 INR1.70	
	[redacted]	010	採用	採用	不採用	男	[redacted]	56.7	嘔気	胃腸障害	悪心	[redacted]	初回投与開始後	4	高度	非重篤	[redacted]	回復	20	有(併用薬剤No.7～12/No.8投与終了日：*初回投与22日後)	おそらく関連あり			
	[redacted]	051	採用	採用	採用	女	[redacted]	63.8	血液凝固能異常	血液およびリンパ系障害	凝固因子異常	[redacted]	初回投与開始後	15	中等度	非重篤	[redacted]	回復	8	有(併用薬剤No.29を開始 併用薬剤 ワーファリンを減量)	関連なし	併用薬剤による事象である	*初回投与7日後よりワーファリン開始したための凝固能異常と考える	
プラセボ群	[redacted]	028	採用	採用	不採用	女	[redacted]	52.8	低血圧	傷害、中毒および処置合併症	処置による低血圧	[redacted]	初回投与開始後	1	中等度	非重篤	[redacted]	回復	2	有(併用薬剤9使用 併用薬剤1.6.7を中止)	関連なし	併用薬剤による事象である	発症(*初回投与日)：BP74/50 転帰(*初回投与1日後)：BP90/58	

*：初回投与開始日を1日として投与開始後日数を算出
**：転帰までの日数=転帰日-発現日+1

読み替えに用いた用語集：　MedDRA/J（Ver. 19.0）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.3-7 を引用）

★新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

表 2.7.4.7 付録-4　有害事象発現により治験を中止した症例一覧表（SAS）（NPB-06-04/C-01 試験）

投与群	被験者識別コード	薬剤番号	症例採否 SAS	FAS	PPS	性別	年齢（歳）	体重（kg）	医師記載用語	器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	発現日	発現時期	発現までの日数*	程度	重篤度	転帰日	転帰	転帰までの日数**	治験薬以外の処置	治験薬との因果関係	関連なしと判断した理由	コメント	有害事象の追跡調査を打ち切った場合の理由
NPB-06群	[redacted]	070	採用	採用	不採用	男	[redacted]	56.8	下肢静脈血栓	血管障害	四肢静脈血栓症	[redacted]	追加投与開始後（1回目）	9	高度	重篤	[redacted]	軽快	37	有(ヘパリン*初回投与10日後～*初回投与11日後 リクシアナ*初回投与11日後～継続 併用薬剤No.3,6,8,20,21,22減量 併用薬剤No.4,7,15,16,27,28,41,43,45,47中止)	関連なし	合併症による事象である	*初回投与10日後下肢静脈超音波検査にて下肢静脈血栓を認める。*初回投与11日後造影CTにて血栓なし。	症状安定しているが引クシアナは継続内服必要なため転帰軽快にて追跡終了
	[redacted]	010	採用	採用	不採用	男	[redacted]	56.7	嘔気	胃腸障害	悪心	[redacted]	初回投与開始後	4	高度	非重篤	[redacted]	回復	20	有(併用薬剤No.7～12/No.8投与終了日：*初回投与22日後)	おそらく関連あり			
プラセボ群	[redacted]	016	採用	採用	不採用	女	[redacted]	59.5	門脈本幹血栓増悪	肝胆道系障害	門脈血栓症	[redacted]	初回投与開始後	4	高度	重篤	[redacted]	回復	15	有(オルガラン静注1250単位 1mL *初回投与6日後～*初回投与9日後、オルガラン静注1250単位 2mL *初回投与10日後～継続中 ワーファリン錠1mg 4mg/日 *初回投与18日後～継続中)	関連なし	原疾患による事象である	超音波検査(*初回投与10日後)門脈本幹の血栓は変化なし 造影CT検査(*初回投与20日後)門脈本幹の血栓消退傾向	

*：初回投与開始日を1日として投与開始後日数を算出
**：転帰までの日数=転帰日－発現日+1

読み替えに用いた用語集：　MedDRA/J（Ver. 19.0）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.3-8 を引用）

★新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

表 2.7.4.7 付録-5　臨床検査値の時系列推移（血液学的検査：血液一般）（SAS）（NPB-06-04/C-01 試験）

検査項目	投与群	観察時期	実測値						変化量					
			症例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
赤血球数	NPB-06群	スクリーニング期	36	386.5	58.1	279	378.0	522						
(10^4/μL)		初回投与1日目（投与前）	36	375.9	58.1	277	371.0	536						
		初回投与6～9日目	36	385.0	59.5	277	375.5	525	36	9.1	23.2	-41	8.5	67
		追加投与（1回目）6～9日目	17	368.8	55.7	294	351.0	460	17	2.8	36.1	-83	9.0	51
		追加投与（2回目）6～9日目	12	387.8	59.8	303	391.5	484	12	15.6	27.5	-19	18.0	56
		投与後観察期14日目	32	384.4	59.4	294	388.5	506	32	5.8	35.0	-55	3.5	100
		投与後観察期21日目	33	382.1	61.7	280	388.0	492	33	1.5	35.7	-61	2.0	106
		中止時	3	317.3	16.6	302	315.0	335	3	-7.7	29.5	-37	-8.0	22
	プラセボ群	スクリーニング期	36	359.4	71.7	252	354.0	526						
		初回投与1日目（投与前）	36	345.6	58.1	254	333.0	482						
		初回投与6～9日目	36	356.8	60.0	233	352.0	498	36	11.2	23.1	-43	12.0	60
		追加投与（1回目）6～9日目	12	341.6	65.9	248	330.0	484	12	5.3	20.6	-32	4.0	45
		追加投与（2回目）6～9日目	8	348.0	76.9	247	331.0	489	8	3.0	25.0	-48	0.5	33
		投与後観察期14日目	33	352.3	59.1	231	341.0	473	33	3.8	22.4	-64	4.0	34
		投与後観察期21日目	34	358.1	66.3	247	348.0	515	34	10.3	23.0	-46	10.5	50
		中止時	1	371.0	-	371	371.0	371	1	15.0	-	15	15.0	15
ヘモグロビン量	NPB-06群	スクリーニング期	36	12.26	2.01	7.9	12.05	16.3						
(g/dL)		初回投与1日目（投与前）	36	11.95	1.93	8.5	11.70	17.1						
		初回投与6～9日目	36	12.18	1.99	8.3	11.85	16.5	36	0.23	0.74	-1.4	0.15	2.1
		追加投与（1回目）6～9日目	17	11.93	2.01	7.7	11.80	15.3	17	0.03	1.04	-2.1	0.30	1.3
		追加投与（2回目）6～9日目	12	12.61	1.68	10.7	12.00	15.6	12	0.38	0.74	-0.7	0.40	1.3
		投与後観察期14日目	32	12.24	2.04	8.2	12.80	15.7	32	0.19	1.09	-1.6	0.25	3.3
		投与後観察期21日目	33	12.10	2.15	7.8	12.20	16.0	33	0.05	1.15	-1.6	0.10	3.7
		中止時	3	10.33	1.29	8.9	10.70	11.4	3	-0.50	0.72	-1.3	-0.30	0.1
	プラセボ群	スクリーニング期	36	11.08	2.04	7.5	10.70	15.8						
		初回投与1日目（投与前）	36	10.66	1.86	7.1	10.55	14.8						
		初回投与6～9日目	36	11.00	1.82	7.0	10.90	14.9	36	0.33	0.71	-1.3	0.40	2.1
		追加投与（1回目）6～9日目	12	11.06	1.55	9.0	10.55	13.3	12	0.15	0.71	-1.1	0.15	1.6
		追加投与（2回目）6～9日目	8	11.19	1.87	9.1	10.80	13.5	8	0.11	0.88	-1.7	0.15	1.0
		投与後観察期14日目	33	10.90	1.56	8.2	10.80	14.1	33	0.11	0.72	-2.1	0.30	1.2
		投与後観察期21日目	34	11.06	1.91	6.9	11.05	15.5	34	0.32	0.74	-1.2	0.35	1.9
		中止時	1	11.80	-	11.8	11.80	11.8	1	0.40	-	0.4	0.40	0.4

検査項目	投与群	観察時期	実測値						変化量					
			症例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
ヘマトクリット値	NPB-06群	スクリーニング期	36	36.74	5.38	24.5	35.30	47.1						
(%)		初回投与1日目（投与前）	36	35.82	5.05	27.0	35.40	48.3						
		初回投与6～9日目	36	36.61	5.27	26.1	35.80	46.6	36	0.79	2.43	-4.1	0.70	7.2
		追加投与（1回目）6～9日目	17	35.82	5.52	24.4	36.20	44.5	17	0.22	3.66	-7.6	1.60	4.6
		追加投与（2回目）6～9日目	12	37.61	4.78	31.3	36.55	45.7	12	1.33	2.40	-2.1	1.70	4.6
		投与後観察期14日目	32	36.69	5.60	25.9	37.70	45.6	32	0.60	3.41	-5.6	0.55	11.5
		投与後観察期21日目	33	36.45	5.90	25.4	36.70	46.4	33	0.32	3.42	-6.0	0.80	12.1
		中止時	3	30.73	3.51	26.9	31.50	33.8	3	-1.73	3.39	-5.4	-1.10	1.3
	プラセボ群	スクリーニング期	36	33.69	5.63	23.5	33.35	48.2						
		初回投与1日目（投与前）	36	32.66	5.31	22.0	32.20	44.4						
		初回投与6～9日目	36	33.53	4.90	22.5	34.20	45.1	36	0.87	2.61	-4.8	0.90	7.0
		追加投与（1回目）6～9日目	12	33.03	4.68	27.2	31.10	40.0	12	-0.02	2.64	-4.9	0.10	4.2
		追加投与（2回目）6～9日目	8	33.24	5.47	27.2	32.40	40.2	8	-0.48	3.35	-5.7	0.40	2.5
		投与後観察期14日目	33	33.19	4.21	25.4	34.00	42.8	33	0.14	2.64	-7.2	0.60	4.0
		投与後観察期21日目	34	33.76	5.18	21.9	34.20	46.4	34	0.81	2.35	-3.6	0.85	5.6
		中止時	1	34.40	-	34.4	34.40	34.4	1	1.00	-	1.0	1.00	1.0
白血球数	NPB-06群	スクリーニング期	36	4686.1	2421.4	1600	4000.0	10600						
(/μL)		初回投与1日目（投与前）	36	4505.6	2992.8	1200	3450.0	15700						
		初回投与6～9日目	36	4105.6	1723.6	1600	3550.0	9900	36	-400.0	1796.2	-6400	-200.0	2500
		追加投与（1回目）6～9日目	17	4335.3	1806.9	2000	3800.0	8600	17	-723.5	2092.7	-7100	-300.0	1100
		追加投与（2回目）6～9日目	12	4133.3	1630.6	2100	3950.0	6900	12	-283.3	989.8	-2800	-150.0	1000
		投与後観察期14日目	32	3450.0	1220.0	1200	3250.0	6000	32	-743.8	2030.6	-10100	-300.0	1200
		投与後観察期21日目	33	3454.5	1442.7	1300	3100.0	6800	33	-693.9	2089.2	-9600	-600.0	2700
		中止時	3	6400.0	2488.0	3700	6900.0	8600	3	-2033.3	4387.9	-7100	500.0	500
	プラセボ群	スクリーニング期	36	4055.6	1246.4	1800	3800.0	8200						
		初回投与1日目（投与前）	36	3736.1	1050.2	1600	3750.0	6200						
		初回投与6～9日目	36	3780.6	1327.3	1700	3500.0	7900	36	44.4	876.8	-1700	0.0	3100
		追加投与（1回目）6～9日目	12	3416.7	973.1	1700	3500.0	4700	12	-366.7	435.5	-1200	-500.0	500
		追加投与（2回目）6～9日目	8	3637.5	1197.5	1600	4050.0	5100	8	-225.0	615.9	-1200	-100.0	600
		投与後観察期14日目	33	3587.9	1136.8	1600	3400.0	6300	33	-151.5	834.5	-1900	-300.0	1400
		投与後観察期21日目	34	3991.2	1390.7	1800	3550.0	7500	34	255.9	964.6	-1300	100.0	2900
		中止時	1	4200.0	-	4200	4200.0	4200	1	400.0	-	400	400.0	400
好中球	NPB-06群	スクリーニング期	36	65.43	12.75	37.8	65.50	91.0						
(%)		初回投与1日目（投与前）	36	65.57	13.42	32.2	65.05	92.2						
		初回投与6～9日目	36	61.36	13.85	31.0	62.50	88.1	36	-4.21	7.93	-22.5	-4.30	16.9
		追加投与（1回目）6～9日目	17	62.14	15.93	26.2	68.10	81.4	17	-2.96	8.03	-17.2	-1.80	12.9
		追加投与（2回目）6～9日目	12	58.54	14.48	31.6	61.40	76.4	12	-1.23	6.52	-19.3	-0.40	5.3
		投与後観察期14日目	32	63.12	12.88	34.3	65.50	83.1	32	-2.63	9.34	-26.9	0.10	18.2
		投与後観察期21日目	33	62.22	14.08	28.9	60.90	87.7	33	-3.41	10.54	-32.2	-3.30	13.3
		中止時	3	67.50	13.97	51.6	73.10	77.8	3	2.53	11.99	-10.6	5.30	12.9
	プラセボ群	スクリーニング期	36	61.84	11.33	34.4	63.10	86.3						
		初回投与1日目（投与前）	36	61.99	9.38	33.7	63.30	81.9						
		初回投与6～9日目	36	59.40	12.62	30.2	60.25	83.3	36	-2.59	10.04	-27.2	-0.85	22.4
		追加投与（1回目）6～9日目	12	59.83	12.95	30.0	59.60	81.2	12	-5.57	8.87	-28.6	-2.65	1.4
		追加投与（2回目）6～9日目	8	57.58	15.74	29.1	55.10	80.7	8	-6.14	12.08	-29.5	-2.15	6.2
		投与後観察期14日目	33	59.15	12.63	31.2	58.40	83.2	33	-2.88	10.01	-27.4	-3.40	18.2
		投与後観察期21日目	34	59.65	13.26	32.5	59.60	84.5	34	-2.57	10.79	-26.1	-1.20	16.1
		中止時	1	48.90	-	48.9	48.90	48.9	1	-2.90	-	-2.9	-2.90	-2.9