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
リンパ球	NPB-06群	スクリーニング期	36	21.95	9.62	5.1	23.20	39.8						
(%)		初回投与1日目（投与前）	36	21.60	10.53	4.8	23.45	49.2						
		初回投与6～9日目	36	24.72	10.81	6.9	24.20	50.0	36	3.12	6.32	-15.8	2.90	13.2
		追加投与（1回目）6～9日目	17	23.94	12.61	6.6	19.90	54.4	17	3.26	4.28	-2.6	2.10	9.3
		追加投与（2回目）6～9日目	12	27.34	12.24	10.3	25.90	53.3	12	2.16	4.43	-2.1	1.55	12.8
		投与後観察期14日目	32	23.99	11.38	8.9	22.25	51.2	32	1.89	7.48	-10.3	0.10	22.6
		投与後観察期21日目	33	24.84	11.73	5.0	25.70	55.4	33	2.80	8.44	-8.8	1.30	28.8
		中止時	3	18.60	10.17	11.2	14.40	30.2	3	1.87	6.44	-2.1	-1.60	9.3
	プラセボ群	スクリーニング期	36	24.43	8.79	8.5	22.50	47.0						
		初回投与1日目（投与前）	36	23.69	8.76	10.5	23.60	53.7						
		初回投与6～9日目	36	26.05	9.97	10.3	25.80	51.3	36	2.35	8.69	-22.8	1.25	20.3
		追加投与（1回目）6～9日目	12	25.43	11.25	10.7	24.80	52.0	12	4.19	7.39	-3.2	2.35	24.0
		追加投与（2回目）6～9日目	8	27.13	13.12	10.7	29.15	48.4	8	4.64	9.09	-6.1	1.75	20.4
		投与後観察期14日目	33	25.76	10.24	8.1	25.30	51.1	33	2.00	7.16	-10.8	0.90	18.0
		投与後観察期21日目	34	25.93	11.55	7.2	25.80	50.9	34	2.47	8.89	-12.6	1.45	22.9
		中止時	1	35.00	-	35.0	35.00	35.0	1	0.30	-	0.3	0.30	0.3
単球	NPB-06群	スクリーニング期	36	7.97	3.13	2.2	7.55	16.3						
(%)		初回投与1日目（投与前）	36	8.16	3.03	2.5	7.70	16.1						
		初回投与6～9日目	36	8.38	2.69	3.7	8.10	13.9	36	0.22	2.30	-5.3	0.65	4.2
		追加投与（1回目）6～9日目	17	7.84	2.17	4.8	7.70	11.1	17	-0.88	2.42	-6.8	-1.30	2.6
		追加投与（2回目）6～9日目	12	8.94	2.94	5.0	8.65	16.6	12	-0.53	2.22	-4.1	0.25	2.8
		投与後観察期14日目	32	7.85	2.30	4.3	7.55	13.1	32	-0.08	2.23	-7.0	0.35	3.6
		投与後観察期21日目	33	7.99	2.69	3.8	7.90	15.1	33	-0.02	2.25	-7.2	0.30	3.5
		中止時	3	9.83	5.87	6.1	6.80	16.6	3	0.00	2.69	-2.9	0.50	2.4
	プラセボ群	スクリーニング期	36	8.92	2.88	0.6	8.80	14.6						
		初回投与1日目（投与前）	36	9.50	2.52	5.4	9.20	15.7						
		初回投与6～9日目	36	9.31	2.62	4.1	8.90	14.0	36	-0.19	2.48	-5.8	0.25	3.8
		追加投与（1回目）6～9日目	12	9.57	2.49	6.8	9.15	14.6	12	1.23	2.43	-2.9	1.25	5.4
		追加投与（2回目）6～9日目	8	8.34	2.47	5.4	7.65	12.2	8	0.19	2.10	-3.7	0.00	3.0
		投与後観察期14日目	33	9.25	2.67	4.3	8.70	15.6	33	-0.08	3.24	-8.8	0.10	7.1
		投与後観察期21日目	34	9.26	2.32	4.2	9.55	13.3	34	-0.13	2.27	-4.8	-0.10	6.9
		中止時	1	12.30	-	12.3	12.30	12.3	1	3.80	-	3.8	3.80	3.8
好酸球	NPB-06群	スクリーニング期	36	4.06	4.72	0.0	2.90	21.7						
(%)		初回投与1日目（投与前）	36	4.09	4.51	0.0	2.55	19.5						
		初回投与6～9日目	36	4.79	5.27	0.2	3.15	25.5	36	0.70	2.28	-3.6	0.30	7.4
		追加投与（1回目）6～9日目	17	5.38	3.99	0.8	4.30	13.9	17	0.54	3.33	-8.0	0.20	8.9
		追加投与（2回目）6～9日目	12	4.23	2.89	1.3	3.75	11.9	12	-0.55	2.31	-4.2	-0.50	4.5
		投与後観察期14日目	32	4.39	4.77	0.8	2.95	23.8	32	0.72	2.41	-4.8	0.50	9.5
		投与後観察期21日目	33	4.26	4.75	0.4	2.50	21.5	33	0.52	2.19	-4.1	0.20	6.5
		中止時	3	3.73	4.65	0.8	1.30	9.1	3	-4.10	3.51	-8.0	-3.10	-1.2
	プラセボ群	スクリーニング期	36	4.17	3.04	0.0	4.00	14.1						
		初回投与1日目（投与前）	36	4.18	2.86	0.3	3.95	12.8						
		初回投与6～9日目	36	4.62	2.79	0.0	4.60	12.0	36	0.44	1.97	-4.6	0.40	4.5
		追加投与（1回目）6～9日目	12	4.37	2.61	0.5	3.80	9.3	12	0.02	1.29	-2.2	-0.05	1.9
		追加投与（2回目）6～9日目	8	6.08	4.08	0.4	7.25	10.3	8	1.20	3.05	-2.4	0.40	6.2
		投与後観察期14日目	33	5.01	2.80	0.6	5.20	10.8	33	0.79	2.16	-7.6	0.70	5.2
		投与後観察期21日目	34	4.52	2.77	0.8	4.70	13.1	34	0.26	2.07	-6.7	0.10	4.7
		中止時	1	3.30	-	3.3	3.30	3.3	1	-1.20	-	-1.2	-1.20	-1.2

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
好塩基球	NPB-06群	スクリーニング期	36	0.60	0.49	0.0	0.45	2.0						
(%)		初回投与1日目（投与前）	36	0.58	0.41	0.0	0.45	1.7						
		初回投与6～9日目	36	0.68	0.50	0.0	0.50	1.7	36	0.10	0.35	-0.5	0.10	1.1
		追加投与（1回目）6～9日目	17	0.70	0.53	0.0	0.60	1.6	17	0.04	0.43	-0.6	0.00	1.0
		追加投与（2回目）6～9日目	12	0.95	0.66	0.3	0.60	2.2	12	0.16	0.60	-0.8	0.20	1.4
		投与後観察期14日目	32	0.66	0.47	0.0	0.50	2.2	32	0.10	0.41	-0.8	0.10	1.3
		投与後観察期21日目	33	0.69	0.52	0.0	0.60	2.2	33	0.12	0.41	-0.7	0.10	1.4
		中止時	3	0.33	0.15	0.2	0.30	0.5	3	-0.30	0.36	-0.6	-0.40	0.1
	プラセボ群	スクリーニング期	36	0.64	0.40	0.0	0.50	1.4						
		初回投与1日目（投与前）	36	0.64	0.38	0.2	0.55	2.3						
		初回投与6～9日目	36	0.63	0.36	0.2	0.50	1.4	36	-0.01	0.40	-1.6	-0.10	0.8
		追加投与（1回目）6～9日目	12	0.81	0.46	0.3	0.75	1.8	12	0.13	0.41	-0.3	0.10	1.2
		追加投与（2回目）6～9日目	8	0.89	0.35	0.4	0.95	1.3	8	0.11	0.15	0.0	0.05	0.4
		投与後観察期14日目	33	0.83	0.55	0.2	0.60	2.5	33	0.17	0.37	-0.3	0.10	1.0
		投与後観察期21日目	34	0.63	0.41	0.0	0.60	1.7	34	-0.02	0.34	-0.7	-0.05	1.0
		中止時	1	0.50	-	0.5	0.50	0.5	1	0.00	-	0.0	0.00	0.0
血小板数	NPB-06群	スクリーニング期	32	10.03	5.93	3.1	8.15	28.3						
(10^4/μL)		初回投与1日目（投与前）	32	9.61	5.45	3.2	7.90	26.7						
		初回投与6～9日目	32	10.37	6.68	3.0	8.60	30.4	31	0.85	1.81	-1.4	0.30	7.3
		追加投与（1回目）6～9日目	14	12.93	7.35	3.7	10.00	27.5	14	1.19	3.99	-2.8	0.50	13.4
		追加投与（2回目）6～9日目	9	12.31	7.31	3.4	12.10	24.9	9	-0.70	1.51	-3.8	-0.40	0.9
		投与後観察期14日目	28	9.36	6.72	3.2	7.50	37.0	28	0.38	3.04	-2.8	-0.45	13.9
		投与後観察期21日目	29	8.71	5.58	3.2	7.90	31.1	29	-0.26	2.40	-4.2	-0.60	8.0
		中止時	3	19.40	8.76	9.3	24.00	24.9	3	3.67	8.45	-1.8	-0.60	13.4
	プラセボ群	スクリーニング期	35	12.02	6.66	5.3	9.90	33.5						
		初回投与1日目（投与前）	36	11.29	6.28	3.5	9.50	29.9						
		初回投与6～9日目	36	11.29	5.09	4.3	10.40	23.9	36	0.00	2.85	-13.1	0.15	3.3
		追加投与（1回目）6～9日目	12	10.31	4.23	5.5	8.90	17.3	12	0.27	1.22	-2.6	0.30	2.1
		追加投与（2回目）6～9日目	8	9.69	4.21	6.1	8.10	17.6	8	-0.05	1.41	-2.6	0.35	2.0
		投与後観察期14日目	33	11.09	5.75	4.7	9.00	25.4	33	-0.10	2.17	-7.0	0.20	4.0
		投与後観察期21日目	34	11.49	6.48	4.2	9.75	35.3	34	0.44	3.10	-9.5	0.30	8.8
		中止時	1	15.30	-	15.3	15.30	15.3	1	-0.90	-	-0.9	-0.90	-0.9

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.4-1 を引用）

表 2.7.4.7 付録-6 臨床検査値の時系列推移（血液学的検査：凝固・線溶系）（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
PT（秒）	NPB-06群	スクリーニング期	36	15.51	2.21	12.9	15.00	23.9						
		初回投与1日目（投与前）	36	15.88	2.63	13.0	15.10	24.1						
		初回投与6～9日目	36	16.49	4.26	13.3	15.20	37.2	36	0.61	4.22	-4.1	0.00	24.2
		追加投与（1回目）6～9日目	17	16.28	3.78	12.9	15.00	29.4	17	0.05	2.46	-5.4	0.20	5.3
		追加投与（2回目）6～9日目	12	15.54	1.78	13.1	14.85	18.4	12	-0.09	2.07	-6.1	0.55	1.5
		投与後観察期14日目	32	19.26	13.39	13.1	14.95	80.0	32	3.51	13.55	-5.4	0.15	65.0
		投与後観察期21日目	33	19.12	9.81	13.0	15.60	58.2	33	3.35	8.80	-5.6	0.30	34.1
		中止時	3	16.00	2.08	14.7	14.90	18.4	3	-1.07	3.29	-4.8	0.20	1.4
	プラセボ群	スクリーニング期	36	15.96	5.85	12.7	14.65	48.2						
		初回投与1日目（投与前）	36	15.59	2.42	13.4	14.95	23.6						
		初回投与6～9日目	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	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	10	16.23	4.68	13.1	15.15	28.8	10	0.65	1.74	-0.9	0.30	5.2
		投与後観察期14日目	33	16.94	5.23	12.8	15.00	36.8	33	1.31	3.69	-1.2	0.10	18.0
		投与後観察期21日目	34	17.17	4.67	12.9	15.55	31.8	34	1.54	3.76	-2.3	0.30	14.5
		中止時	1	14.50	-	14.5	14.50	14.5	1	1.00	-	1.0	1.00	1.0
PT（活性値）（%）	NPB-06群	スクリーニング期	36	55.7	10.6	28	57.0	77						
		初回投与1日目（投与前）	36	54.2	11.8	28	55.0	75						
		初回投与6～9日目	36	52.5	12.2	17	54.5	72	36	-1.8	10.9	-58	0.0	11
		追加投与（1回目）6～9日目	17	53.4	12.7	22	56.0	77	17	0.0	9.1	-13	-2.0	21
		追加投与（2回目）6～9日目	12	55.2	11.2	40	57.5	75	12	-0.5	8.3	-11	-4.5	16
		投与後観察期14日目	32	51.2	17.2	0	57.5	75	32	-4.0	16.8	-64	-1.0	13
		投与後観察期21日目	33	49.7	17.7	10	52.0	76	33	-5.2	14.4	-39	-1.0	14
		中止時	3	51.7	10.1	40	57.0	58	3	5.0	13.9	-4	-2.0	21
	プラセボ群	スクリーニング期	36	57.5	13.9	12	58.0	79						
		初回投与1日目（投与前）	36	55.5	11.5	28	57.0	72						
		初回投与6～9日目	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	12	56.7	14.2	22	58.0	71	12	-0.2	5.3	-6	-1.5	9
		追加投与（2回日）6～9日目	10	56.5	16.4	22	55.5	75	10	0.0	5.6	-6	-1.5	10
		投与後観察期14日目	33	53.3	15.7	18	56.0	78	33	-2.2	9.7	-41	0.0	12
		投与後観察期21日目	34	51.3	15.7	20	52.0	77	34	-4.0	11.7	-37	-2.0	15
		中止時	1	60.0	-	60	60.0	60	1	-10.0	-	-10	-10.0	-10

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
PT（国際標準比）	NPB-06群	スクリーニング期	36	1.368	0.196	1.13	1.325	2.12						
		初回投与1日目（投与前）	36	1.399	0.230	1.15	1.325	2.13						
		初回投与6～9日目	36	1.454	0.378	1.17	1.340	3.29	36	0.055	0.373	-0.36	0.000	2.14
		追加投与（1回目）6～9日目	17	1.436	0.336	1.13	1.320	2.60	17	0.004	0.218	-0.48	0.020	0.47
		追加投与（2回目）6～9日目	12	1.370	0.159	1.15	1.305	1.63	12	-0.011	0.185	-0.55	0.050	0.13
		投与後観察期14日目	31	1.525	0.676	1.15	1.300	4.83	31	0.136	0.683	-0.49	0.010	3.68
		投与後観察期21日目	33	1.685	0.870	1.14	1.380	5.15	33	0.295	0.778	-0.51	0.020	3.02
		中止時	3	1.413	0.188	1.30	1.310	1.63	3	-0.093	0.297	-0.43	0.020	0.13
	プラセボ群	スクリーニング期	36	1.408	0.513	1.12	1.295	4.23						
		初回投与1日目（投与前）	36	1.375	0.212	1.18	1.325	2.07						
		初回投与6～9日目	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	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	10	1.426	0.411	1.15	1.320	2.53	10	0.053	0.158	-0.08	0.020	0.46
		投与後観察期14日目	33	1.492	0.458	1.13	1.310	3.23	33	0.114	0.326	-0.10	0.000	1.58
		投与後観察期21日目	34	1.513	0.409	1.14	1.375	2.79	34	0.134	0.331	-0.20	0.025	1.27
		中止時	1	1.270	-	1.27	1.270	1.27	1	0.090	-	0.09	0.090	0.09
APTT（sec）	NPB-06群	スクリーニング期	36	31.79	3.79	26.0	30.95	46.5						
		初回投与1日目（投与前）	36	32.47	4.19	26.9	31.45	47.8						
		初回投与6～9日目	36	33.26	4.67	26.9	32.35	51.8	36	0.79	2.42	-2.8	0.55	10.1
		追加投与（1回目）6～9日目	17	32.77	4.83	27.9	31.60	49.5	17	0.54	3.51	-7.8	1.00	8.4
		追加投与（2回目）6～9日目	12	32.19	2.65	27.4	32.10	36.0	12	0.95	2.17	-3.7	0.95	4.2
		投与後観察期14日目	32	39.91	30.25	27.9	32.50	200.0	32	7.63	29.75	-3.1	1.30	167.8
		投与後観察期21日目	33	34.40	7.22	26.4	32.70	56.5	33	2.01	4.55	-5.1	0.40	15.4
		中止時	3	30.67	1.74	28.7	31.30	32.0	3	-2.57	4.55	-7.8	-0.30	0.4
	プラセボ群	スクリーニング期	36	30.86	3.32	25.2	30.45	39.3						
		初回投与1日目（投与前）	36	31.40	3.12	25.6	30.70	37.5						
		初回投与6～9日目	36	31.35	3.07	25.8	30.90	37.8	36	-0.05	2.28	-4.9	-0.25	6.9
		追加投与（1回目）6～9日目	12	32.15	3.71	28.5	30.85	38.4	12	-0.30	2.24	-5.2	-0.65	4.4
		追加投与（2回目）6～9日目	10	32.69	4.15	28.1	30.60	38.5	10	-0.37	2.48	-5.1	-0.35	4.5
		投与後観察期14日目	33	32.86	4.08	26.7	32.40	43.7	33	1.45	3.10	-3.3	1.00	9.7
		投与後観察期21日目	34	32.94	4.47	26.3	31.90	46.2	34	1.54	3.72	-3.9	0.60	12.2
		中止時	1	29.40	-	29.4	29.40	29.4	1	1.60	-	1.6	1.60	1.6
TT（%）	NPB-06群	スクリーニング期	36	47.5	17.4	14	45.5	112						
		初回投与1日目（投与前）	36	46.8	16.5	14	44.0	96						
		初回投与6～9日目	36	44.7	15.9	6	45.0	79	36	-2.1	11.7	-48	-0.5	17
		追加投与（1回目）6～9日目	17	46.3	17.3	8	52.0	68	17	-1.2	14.3	-33	-3.0	25
		追加投与（2回目）6～9日目	12	46.1	13.8	26	48.0	68	12	-4.4	12.0	-28	-4.5	12
		投与後観察期14日目	32	43.2	20.6	0	45.0	88	32	-3.8	22.7	-96	0.0	23
		投与後観察期21日目	33	41.3	22.7	0	43.0	95	33	-5.3	21.0	-86	-1.0	31
		中止時	3	50.7	13.1	37	52.0	63	3	1.3	8.1	-6	0.0	10
	プラセボ群	スクリーニング期	36	50.4	20.3	5	47.5	103						
		初回投与1日目（投与前）	36	49.0	15.2	18	50.0	94						
		初回投与6～9日目	36	49.2	17.8	18	49.0	91	36	0.2	8.7	-15	-0.5	26
		追加投与（1回目）6～9日目	12	50.1	16.5	11	49.5	73	12	0.3	7.4	-7	-2.5	14
		追加投与（2回目）6～9日目	10	47.6	15.3	12	52.0	63	10	-2.2	5.3	-12	1.0	3
		投与後観察期14日目	33	44.8	23.1	9	45.0	131	33	-4.2	14.2	-49	-4.0	37
		投与後観察期21日目	34	45.0	22.2	10	44.5	92	34	-3.9	18.6	-47	-2.0	31
		中止時	1	56.0	-	56	56.0	56	1	-5.0	-	-5	-5.0	-5

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
FDP	NPB-06群	スクリーニング期	36	17.1	17.7	0	9.0	56						
(μg/mL)		初回投与1日目（投与前）	36	16.2	17.7	0	7.5	68						
		初回投与6～9日目	36	7.0	8.4	0	4.5	36	36	-9.2	10.6	-43	-5.0	0
		追加投与（1回目）6～9日目	17	4.3	5.2	0	3.0	18	17	-10.1	10.7	-30	-7.0	4
		追加投与（2回目）6～9日目	12	2.8	3.3	0	3.0	11	12	-7.8	8.4	-28	-5.0	0
		投与後観察期14日目	32	5.6	7.5	0	3.0	29	32	-11.0	13.0	-52	-5.0	0
		投与後観察期21日目	33	7.7	9.4	0	4.0	41	33	-8.4	15.4	-53	-3.0	10
		中止時	3	3.7	4.0	0	3.0	8	3	-14.0	14.2	-30	-9.0	-3
	プラセボ群	スクリーニング期	36	25.3	52.7	0	11.0	316						
		初回投与1日目（投与前）	36	15.9	16.1	0	9.5	66						
		初回投与6～9日目	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	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	10	8.9	7.1	0	6.5	24	10	-3.3	7.2	-21	-1.5	6
		投与後観察期14日目	33	9.5	12.4	0	5.0	55	33	-6.8	14.6	-47	-3.0	21
		投与後観察期21日目	34	8.8	10.1	0	5.5	45	34	-7.4	14.4	-48	-3.0	11
		中止時	1	8.0	-	8	8.0	8	1	0.0	-	0	0.0	0
D-ダイマー	NPB-06群	スクリーニング期	36	6.468	7.765	0.47	2.510	30.00						
(μg/mL)		初回投与1日目（投与前）	36	6.438	7.817	0.24	2.765	30.00						
		初回投与6～9日目	36	3.167	4.147	0.24	1.875	21.55	36	-3.271	4.263	-16.06	-1.415	0.34
		追加投与（1回目）6～9日目	17	1.699	1.772	0.23	1.170	7.02	17	-4.219	5.502	-20.01	-2.790	-0.11
		追加投与（2回目）6～9日目	12	0.978	0.709	0.22	0.820	2.57	12	-2.583	2.566	-7.81	-1.480	-0.21
		投与後観察期14日目	32	2.278	3.297	0.31	0.945	16.86	32	-4.139	5.175	-19.39	-1.615	-0.08
		投与後観察期21日目	33	2.596	2.692	0.22	1.410	13.00	33	-3.634	6.120	-23.16	-0.920	2.55
		中止時	3	2.167	1.875	1.00	1.170	4.33	3	-6.560	7.415	-15.06	-3.200	-1.42
	プラセボ群	スクリーニング期	36	6.879	7.946	0.77	3.750	30.00						
		初回投与1日目（投与前）	36	5.931	6.436	0.82	3.380	26.82						
		初回投与6～9日目	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	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	10	3.010	2.132	0.73	2.360	6.17	10	-1.811	3.563	-11.26	-0.830	1.19
		投与後観察期14日目	33	3.198	3.607	0.40	1.700	14.98	33	-2.961	5.002	-18.95	-1.300	2.89
		投与後観察期21日目	34	2.864	2.956	0.36	1.755	12.66	34	-3.224	5.522	-22.88	-1.165	1.52
		中止時	1	3.580	-	3.58	3.580	3.58	1	0.570	-	0.57	0.570	0.57
フィブリノーゲン	NPB-06群	スクリーニング期	36	210.7	66.5	105	198.0	383						
(mg/dL)		初回投与1日目（投与前）	36	204.7	74.4	114	190.5	432						
		初回投与6～9日目	36	228.7	80.7	125	204.0	518	36	24.0	39.3	-55	16.0	99
		追加投与（1回目）6～9日目	17	224.1	57.1	153	219.0	334	17	22.0	39.8	-20	18.0	160
		追加投与（2回目）6～9日目	12	203.0	49.4	121	217.5	271	12	-0.8	29.9	-46	4.5	39
		投与後観察期14日目	32	234.8	66.9	141	218.0	432	32	27.6	40.7	-55	24.5	112
		投与後観察期21日目	33	232.6	65.6	134	227.0	454	33	25.1	59.6	-117	37.0	138
		中止時	3	164.3	50.0	121	153.0	219	3	-10.0	38.2	-46	-14.0	30
	プラセボ群	スクリーニング期	36	197.4	63.6	103	188.0	395						
		初回投与1日目（投与前）	36	193.3	63.5	91	184.5	333						
		初回投与6～9日目	36	201.6	64.2	105	196.5	377	36	8.3	24.0	-38	5.5	66
		追加投与（1回目）6～9日目	12	204.0	68.0	135	179.0	320	12	-2.3	25.7	-57	2.0	44
		追加投与（2回目）6～9日目	10	203.4	79.4	66	202.0	315	10	-11.9	61.9	-167	2.0	59
		投与後観察期14日目	33	209.7	66.6	101	204.0	389	33	15.9	41.1	-62	15.0	128
		投与後観察期21日目	34	220.1	71.7	110	201.0	424	34	26.2	38.1	-45	23.5	118
		中止時	1	185.0	-	185	185.0	185	1	-6.0	-	-6	-6.0	-6

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
AT-Ⅲ (%)	NPB-06群	スクリーニング期	36	55.2	11.3	28	55.0	76						
		初回投与1日目（投与前）	36	52.0	14.4	0	53.0	73						
		初回投与6～9日目	36	101.2	23.1	52	104.5	150	36	49.1	18.6	15	48.0	83
		追加投与（1回目）6～9日目	17	112.9	28.2	82	106.0	150	17	63.9	29.4	17	69.0	108
		追加投与（2回目）6～9日目	12	113.5	23.1	76	117.5	150	12	60.3	22.9	26	59.5	97
		投与後観察期14日目	32	75.8	18.6	49	75.0	141	32	21.4	17.5	0	16.5	84
		投与後観察期21日目	33	64.0	13.3	35	62.0	100	33	9.7	12.7	-9	7.0	47
		中止時	3	113.7	30.0	83	115.0	143	3	86.3	10.4	78	83.0	98
	プラセボ群	スクリーニング期	36	54.7	11.1	32	56.0	76						
		初回投与1日目（投与前）	36	52.5	9.9	28	53.0	73						
		初回投与6～9日目	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	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	10	57.1	11.6	34	58.5	76	10	0.1	4.9	-9	0.0	8
		投与後観察期14日目	33	71.8	29.4	37	61.0	144	33	19.1	30.2	-8	5.0	101
		投与後観察期21日目	34	67.3	24.4	43	62.0	150	34	14.4	24.7	-4	7.5	109
		中止時	1	52.0	-	52	52.0	52	1	1.0	-	1	1.0	1
TAT (ng/mL)	NPB-06群	スクリーニング期	36	5.61	4.99	1.2	3.70	25.1						
		初回投与1日目（投与前）	36	5.67	4.53	1.4	4.45	24.7						
		初回投与6～9日目	36	3.91	3.85	0.0	2.70	18.5	36	-1.76	2.33	-7.5	-1.25	3.4
		追加投与（1回目）6～9日目	17	3.33	1.91	1.3	2.80	8.0	17	-1.72	1.97	-7.2	-1.70	1.5
		追加投与（2回目）6～9日目	12	2.53	1.21	0.0	2.45	4.3	12	-1.50	1.14	-4.3	-1.35	-0.3
		投与後観察期14日目	32	2.74	1.54	0.0	2.45	6.4	32	-2.95	4.07	-18.3	-1.75	2.1
		投与後観察期21日目	33	3.09	2.26	0.0	2.20	11.5	33	-2.49	4.15	-20.9	-1.40	2.3
		中止時	3	4.83	2.94	2.2	4.30	8.0	3	-1.73	1.00	-2.7	-1.80	-0.7
	プラセボ群	スクリーニング期	36	8.07	13.05	1.6	4.70	60.0						
		初回投与1日目（投与前）	36	6.64	9.70	1.3	4.25	60.0						
		初回投与6～9日目	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	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	10	11.83	19.95	0.0	3.15	60.0	10	7.54	18.77	-4.0	-0.05	54.7
		投与後観察期14日目	33	6.44	11.28	1.1	2.90	60.0	33	-0.34	15.21	-57.3	-1.00	56.2
		投与後観察期21日目	34	3.16	2.07	0.0	2.70	9.3	34	-3.54	10.13	-58.2	-1.05	2.6
		中止時	1	4.70	-	4.7	4.70	4.7	1	-2.30	-	-2.3	-2.30	-2.3
プロテインS (%)	NPB-06群	スクリーニング期	36	65.4	16.4	37	63.5	102						
		初回投与1日目（投与前）	36	61.4	19.6	32	59.0	147						
		初回投与6～9日目	36	60.9	22.2	33	56.5	131	36	-0.5	12.7	-21	-1.5	35
		追加投与（1回目）6～9日目	17	62.0	15.1	39	58.0	98	17	2.1	13.1	-17	7.0	23
		追加投与（2回目）6～9日目	12	57.1	14.0	34	57.5	81	12	-4.4	11.4	-21	-3.5	11
		投与後観察期14日目	32	61.3	21.0	14	58.0	123	32	-0.5	15.4	-49	-1.0	29
		投与後観察期21日目	33	59.9	18.0	28	59.0	103	33	-2.2	17.2	-50	0.0	28
		中止時	3	43.7	4.9	38	46.0	47	3	-10.3	15.1	-21	-17.0	7
	プラセボ群	スクリーニング期	36	67.4	19.7	29	66.0	117						
		初回投与1日目（投与前）	36	63.4	17.4	25	64.0	109						
		初回投与6～9日目	36	63.7	17.7	28	61.0	96	36	0.3	11.4	-29	1.0	28
		追加投与（1回目）6～9日目	12	62.1	13.9	43	61.5	91	12	-1.7	12.8	-27	-3.5	18
		追加投与（2回目）6～9日目	10	65.7	11.8	48	62.5	88	10	0.8	13.4	-27	0.5	17
		投与後観察期14日目	33	63.8	19.7	35	64.0	115	33	1.2	16.6	-38	2.0	50
		投与後観察期21日目	34	62.7	20.2	28	60.5	97	34	-0.1	15.3	-33	3.5	27
		中止時	1	49.0	-	49	49.0	49	1	-22.0	-	-22	-22.0	-22

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
プロテインC (%)	NPB-06群	スクリーニング期	36	43.0	16.0	12	41.5	78						
		初回投与1日目（投与前）	36	41.3	16.6	11	41.0	73						
		初回投与6～9日目	36	41.7	15.9	0	41.0	72	36	0.4	14.9	-73	4.5	13
		追加投与（1回目）6～9日目	17	40.1	15.1	12	39.0	71	17	4.8	10.8	-13	2.0	35
		追加投与（2回目）6～9日目	12	43.2	14.2	17	44.0	62	12	3.7	11.9	-15	2.0	27
		投与後観察期14日目	32	40.1	20.1	0	44.5	73	32	-3.2	19.7	-73	3.0	21
		投与後観察期21日目	33	38.7	21.0	0	40.0	77	33	-4.4	17.4	-45	0.0	21
		中止時	3	32.0	14.5	17	33.0	46	3	11.0	21.2	-5	3.0	35
	プラセボ群	スクリーニング期	36	38.5	19.3	0	37.0	78						
		初回投与1日目（投与前）	36	36.8	16.9	0	37.0	63						
		初回投与6～9日目	36	39.7	17.2	0	39.5	74	36	2.9	10.5	-27	2.0	38
		追加投与（1回目）6～9日目	12	45.4	23.5	0	55.5	68	12	0.4	7.6	-20	1.0	10
		追加投与（2回目）6～9日目	10	47.1	26.1	0	53.5	76	10	2.9	8.0	-9	1.5	17
		投与後観察期14日目	33	36.6	20.8	0	39.0	71	33	-0.1	14.7	-43	0.0	35
		投与後観察期21日目	34	36.4	22.2	0	37.0	72	34	-0.3	15.2	-43	0.0	30
		中止時	1	49.0	-	49	49.0	49	1	1.0	-	1	1.0	1
tPA・PAI複合体 (ng/mL)	NPB-06群	スクリーニング期	36	22.6	17.5	0	21.5	84						
		初回投与1日目（投与前）	36	23.7	12.8	0	24.0	58						
		初回投与6～9日目	36	24.5	17.9	0	23.0	86	36	0.8	12.1	-34	0.0	43
		追加投与（1回目）6～9日目	17	33.1	24.9	0	26.0	116	17	3.9	23.2	-21	2.0	83
		追加投与（2回目）6～9日目	12	30.0	23.1	0	22.5	86	12	2.5	18.5	-21	0.0	42
		投与後観察期14日目	32	23.6	17.3	0	24.0	70	32	1.5	13.7	-21	0.5	46
		投与後観察期21日目	33	23.3	16.4	0	22.0	62	33	1.2	11.4	-25	0.0	29
		中止時	3	30.0	8.2	21	32.0	37	3	-10.7	13.1	-21	-15.0	4
	プラセボ群	スクリーニング期	36	27.9	10.2	12	26.0	60						
		初回投与1日目（投与前）	36	28.6	13.4	0	26.0	75						
		初回投与6～9日目	36	26.5	10.7	0	25.0	54	36	-2.1	8.9	-21	-3.0	18
		追加投与（1回目）6～9日目	12	27.8	17.4	14	22.0	69	12	2.0	12.1	-25	3.5	23
		追加投与（2回目）6～9日目	10	25.3	16.9	0	23.5	55	10	-1.9	9.5	-18	-1.0	12
		投与後観察期14日目	33	28.0	12.5	11	24.0	63	33	-0.3	12.0	-40	0.0	18
		投与後観察期21日目	34	27.3	14.5	0	22.0	66	34	-0.9	13.7	-45	-1.0	24
		中止時	1	25.0	-	25	25.0	25	1	-6.0	-	-6	-6.0	-6

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%」、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12.4-2を引用）

表 2.7.4.7 付録-7 臨床検査値の時系列推移（血液生化学的検査）（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
Na	NPB-06群	スクリーニング期	36	138.9	2.9	132	139.0	143						
(mEq/L)		初回投与1日目（投与前）	36	139.7	3.5	131	139.5	149						
		初回投与6～9日目	36	139.0	3.4	130	139.5	144	36	-0.7	2.7	-8	-0.5	4
		追加投与（1回目）6～9日目	17	138.4	3.6	130	139.0	143	17	-1.1	2.8	-6	-1.0	3
		追加投与（2回目）6～9日目	12	139.4	3.8	134	139.0	145	12	-0.9	2.7	-5	-1.5	3
		投与後観察期14日目	32	139.7	2.8	133	140.0	144	32	-0.3	2.1	-5	0.0	4
		投与後観察期21日目	33	140.0	3.1	134	140.0	147	33	0.2	1.9	-4	0.0	4
		中止時	3	137.3	3.8	133	139.0	140	3	-0.7	3.1	-4	0.0	2
	プラセボ群	スクリーニング期	36	139.0	3.2	132	139.0	145						
		初回投与1日目（投与前）	36	137.6	3.3	128	139.0	142						
		初回投与6～9日目	36	137.9	3.4	130	138.5	144	36	0.4	2.8	-7	1.0	5
		追加投与（1回目）6～9日目	12	137.3	3.3	131	138.5	141	12	-0.6	2.2	-5	0.0	2
		追加投与（2回目）6～9日目	10	137.1	4.3	128	139.0	142	10	-0.5	3.1	-8	0.0	2
		投与後観察期14日目	33	138.0	3.1	130	139.0	142	33	0.3	2.3	-5	0.0	5
		投与後観察期21日目	34	139.0	3.0	130	140.0	143	34	1.1	2.8	-6	1.0	6
		中止時	1	130.0	-	130	130.0	130	1	-7.0	-	-7	-7.0	-7
K	NPB-06群	スクリーニング期	36	3.89	0.63	2.5	4.05	5.4						
(mEq/L)		初回投与1日目（投与前）	35	3.76	0.60	2.5	3.80	5.0						
		初回投与6～9日目	36	3.88	0.55	2.4	3.90	4.9	35	0.10	0.47	-0.9	0.00	1.1
		追加投与（1回目）6～9日目	17	3.92	0.54	2.7	4.00	4.9	17	0.25	0.58	-0.9	0.20	1.5
		追加投与（2回目）6～9日目	12	3.97	0.66	2.7	4.10	4.8	12	0.38	0.56	-0.4	0.40	1.6
		投与後観察期14日目	32	3.81	0.55	2.9	3.85	4.8	31	0.10	0.47	-1.0	0.20	0.8
		投与後観察期21日目	33	3.85	0.51	3.0	4.00	4.6	32	0.13	0.57	-1.3	0.20	1.4
		中止時	3	3.90	0.10	3.8	3.90	4.0	3	-0.47	0.40	-0.9	-0.40	-0.1
	プラセボ群	スクリーニング期	36	4.02	0.54	2.7	4.10	5.0						
		初回投与1日目（投与前）	36	3.90	0.46	2.5	4.00	4.6						
		初回投与6～9日目	35	4.07	0.51	2.4	4.10	4.9	35	0.18	0.27	-0.3	0.10	0.8
		追加投与（1回目）6～9日目	12	4.17	0.61	2.9	4.30	4.9	12	0.25	0.27	-0.2	0.20	0.7
		追加投与（2回目）6～9日目	10	4.27	0.54	3.4	4.35	5.1	10	0.23	0.42	-0.4	0.20	0.9
		投与後観察期14日目	33	3.82	0.50	2.6	4.00	4.7	33	-0.05	0.38	-1.3	-0.10	0.6
		投与後観察期21日目	33	3.82	0.48	2.7	4.00	4.5	33	-0.06	0.38	-1.1	0.00	0.6
		中止時	1	4.70	-	4.7	4.70	4.7	1	0.60	-	0.6	0.60	0.6

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
Cl	NPB-06群	スクリーニング期	36	103.2	4.3	92	104.0	110						
(mEq/L)		初回投与1日目（投与前）	36	104.5	4.3	92	105.5	112						
		初回投与6～9日目	36	103.4	4.3	92	104.0	110	36	-1.0	2.4	-7	-1.0	4
		追加投与（1回目）6～9日目	17	103.0	3.2	95	103.0	109	17	-0.9	2.2	-5	-1.0	4
		追加投与（2回目）6～9日目	12	104.2	4.1	97	105.0	112	12	-0.3	2.6	-4	-0.5	4
		投与後観察期14日目	32	103.6	3.2	96	104.0	109	32	-0.8	2.9	-6	-1.0	9
		投与後観察期21日目	33	104.2	3.3	96	105.0	110	33	-0.1	2.8	-7	0.0	7
		中止時	3	103.7	1.2	103	103.0	105	3	-2.0	1.0	-3	-2.0	-1
	プラセボ群	スクリーニング期	36	103.8	3.9	95	104.5	111						
		初回投与1日目（投与前）	36	103.1	3.5	96	103.0	108						
		初回投与6～9日目	36	103.0	3.6	95	103.0	110	36	-0.1	3.1	-7	-1.0	7
		追加投与（1回目）6～9日目	12	103.2	3.1	98	104.0	108	12	-0.9	2.2	-4	-0.5	3
		追加投与（2回目）6～9日目	10	102.7	3.6	97	103.0	108	10	-1.4	2.7	-5	-1.0	3
		投与後観察期14日目	33	102.7	3.6	92	103.0	108	33	-0.5	2.7	-7	0.0	4
		投与後観察期21日目	34	103.3	3.5	93	104.0	108	34	0.0	2.7	-6	0.0	5
		中止時	1	98.0	-	98	98.0	98	1	-4.0	-	-4	-4.0	-4
総蛋白	NPB-06群	スクリーニング期	36	7.14	0.72	5.8	7.15	8.8						
(g/dL)		初回投与1日目（投与前）	35	6.87	0.70	5.8	6.90	8.3						
		初回投与6～9日目	36	7.07	0.78	5.7	7.00	9.5	35	0.17	0.59	-1.3	0.20	1.5
		追加投与（1回目）6～9日目	17	7.02	0.81	5.8	7.00	8.6	17	0.12	0.62	-0.7	0.10	1.3
		追加投与（2回目）6～9日目	12	7.00	0.79	5.5	7.20	8.0	12	-0.03	0.56	-1.0	-0.05	1.0
		投与後観察期14日目	32	7.07	0.78	5.4	6.95	8.6	31	0.17	0.69	-1.3	0.00	2.7
		投与後観察期21日目	33	7.14	0.76	5.6	7.20	8.8	32	0.24	0.65	-0.8	0.20	2.8
		中止時	3	6.70	0.46	6.3	6.60	7.2	3	-0.07	0.31	-0.4	0.00	0.2
	プラセボ群	スクリーニング期	36	7.28	0.77	4.9	7.40	9.1						
		初回投与1日目（投与前）	36	6.96	0.71	5.8	6.90	8.5						
		初回投与6～9日目	35	7.21	0.70	6.0	7.10	8.6	35	0.27	0.50	-0.6	0.20	1.3
		追加投与（1回目）6～9日目	12	6.87	0.63	5.6	6.95	7.9	12	0.18	0.42	-0.7	0.30	0.7
		追加投与（2回目）6～9日目	10	6.91	0.57	5.9	7.00	7.5	10	0.25	0.47	-0.4	0.20	0.9
		投与後観察期14日目	33	7.12	0.72	5.7	7.10	9.4	33	0.24	0.52	-1.0	0.30	1.5
		投与後観察期21日目	33	7.36	0.73	5.8	7.40	9.2	33	0.48	0.44	-0.2	0.40	1.4
		中止時	1	8.20	-	8.2	8.20	8.2	1	-0.30	-	-0.3	-0.30	-0.3
アルブミン	NPB-06群	スクリーニング期	36	3.30	0.56	2.2	3.30	4.4						
(g/dL)		初回投与1日目（投与前）	36	3.16	0.56	2.0	3.20	4.2						
		初回投与6～9日目	36	3.23	0.60	2.1	3.35	4.2	36	0.06	0.27	-0.6	0.10	0.7
		追加投与（1回目）6～9日目	17	3.18	0.61	2.1	3.20	4.3	17	-0.01	0.34	-0.6	-0.10	0.6
		追加投与（2回目）6～9日目	12	3.28	0.63	2.1	3.40	4.3	12	0.02	0.35	-0.4	0.05	0.6
		投与後観察期14日目	32	3.30	0.50	2.1	3.35	4.2	32	0.11	0.36	-0.6	0.05	1.2
		投与後観察期21日目	33	3.32	0.51	2.2	3.30	4.4	33	0.12	0.34	-0.6	0.10	1.3
		中止時	3	2.80	0.62	2.1	3.00	3.3	3	0.00	0.26	-0.2	-0.10	0.3
	プラセボ群	スクリーニング期	36	3.28	0.42	2.6	3.25	4.3						
		初回投与1日目（投与前）	36	3.13	0.33	2.6	3.10	3.9						
		初回投与6～9日目	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	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	10	3.27	0.41	2.4	3.40	3.8	10	0.10	0.19	-0.2	0.15	0.3
		投与後観察期14日目	33	3.22	0.40	2.4	3.20	4.0	33	0.08	0.27	-0.4	0.10	0.7
		投与後観察期21日目	34	3.36	0.37	2.8	3.30	4.1	34	0.21	0.25	-0.3	0.20	0.7
		中止時	1	3.30	-	3.3	3.30	3.3	1	0.00	-	0.0	0.00	0.0

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
AST	NPB-06群	スクリーニング期	36	48.0	28.5	16	38.5	117						
(U/L)		初回投与1日目（投与前）	35	46.8	26.7	14	37.0	121						
		初回投与6～9日目	36	43.3	23.8	16	36.0	126	35	-3.0	9.8	-32	-1.0	16
		追加投与（1回目）6～9日目	17	44.3	21.4	16	40.0	98	17	-5.3	11.0	-27	-4.0	18
		追加投与（2回目）6～9日目	12	37.6	14.8	18	36.5	66	12	-5.1	7.6	-22	-3.5	3
		投与後観察期14日目	32	42.3	18.7	17	36.5	101	31	-3.4	13.8	-45	0.0	22
		投与後観察期21日目	33	43.8	21.4	19	39.0	104	32	-1.3	12.4	-34	-0.5	28
		中止時	3	46.3	44.7	20	21.0	98	3	-14.3	8.5	-23	-14.0	-6
	プラセボ群	スクリーニング期	36	46.7	19.5	19	43.0	112						
		初回投与1日目（投与前）	36	44.4	18.3	17	38.5	96						
		初回投与6～9日目	35	45.3	18.4	17	39.0	93	35	0.2	10.1	-27	1.0	22
		追加投与（1回目）6～9日目	12	41.6	13.9	20	39.0	65	12	3.4	7.2	-10	4.0	15
		追加投与（2回目）6～9日目	10	38.9	14.9	19	37.0	65	10	1.3	7.7	-13	1.0	12
		投与後観察期14日目	33	40.6	15.5	17	39.0	77	33	-3.2	11.5	-35	-1.0	17
		投与後観察期21日目	33	41.5	15.1	21	37.0	74	33	-2.3	10.6	-33	0.0	23
		中止時	1	58.0	-	58	58.0	58	1	7.0	-	7	7.0	7
ALT	NPB-06群	スクリーニング期	36	35.9	24.5	11	28.0	115						
(U/L)		初回投与1日目（投与前）	36	33.6	23.6	13	25.5	111						
		初回投与6～9日目	36	30.5	20.6	12	24.0	122	36	-3.1	10.2	-51	-1.0	11
		追加投与（1回目）6～9日目	17	30.2	22.1	12	28.0	106	17	-8.2	17.6	-71	-6.0	7
		追加投与（2回目）6～9日目	12	25.3	10.5	13	20.5	44	12	-3.8	7.5	-23	-2.0	6
		投与後観察期14日目	32	27.8	12.4	12	25.0	73	32	-4.8	16.2	-77	-0.5	8
		投与後観察期21日目	33	29.3	14.7	11	26.0	72	33	-2.9	18.3	-83	-1.0	42
		中止時	3	45.3	52.6	12	18.0	106	3	-3.3	3.8	-6	-5.0	1
	プラセボ群	スクリーニング期	36	28.1	12.3	12	26.5	67						
		初回投与1日目（投与前）	36	26.0	12.4	10	25.0	68						
		初回投与6～9日目	36	26.5	13.4	9	23.5	69	36	0.5	4.0	-6	0.0	13
		追加投与（1回目）6～9日目	12	25.3	11.1	12	23.5	51	12	3.7	6.1	-3	2.5	19
		追加投与（2回目）6～9日目	10	23.5	7.7	11	22.5	35	10	1.3	2.7	-2	2.0	6
		投与後観察期14日目	33	24.4	11.0	9	23.0	56	33	-1.3	4.7	-12	-1.0	11
		投与後観察期21日目	34	25.6	11.1	8	24.5	59	34	-0.1	4.2	-10	0.0	9
		中止時	1	37.0	-	37	37.0	37	1	0.0	-	0	0.0	0
LDH	NPB-06群	スクリーニング期	36	252.7	80.6	132	234.0	496						
(U/L)		初回投与1日目（投与前）	35	252.6	83.2	125	227.0	495						
		初回投与6～9日目	36	235.8	62.3	116	236.5	378	35	-15.7	46.7	-158	-2.0	54
		追加投与（1回目）6～9日目	17	228.6	70.0	123	219.0	393	17	-23.8	55.7	-115	-33.0	93
		追加投与（2回目）6～9日目	12	207.1	46.5	126	210.0	274	12	-35.6	47.4	-138	-20.5	9
		投与後観察期14日目	32	232.5	55.5	137	237.0	352	31	-19.5	62.4	-227	-9.0	72
		投与後観察期21日目	33	240.2	56.0	136	247.0	375	32	-11.4	56.3	-213	-8.0	111
		中止時	3	203.0	84.8	128	186.0	295	3	-53.7	56.3	-100	-70.0	9
	プラセボ群	スクリーニング期	36	250.4	65.2	132	254.0	401						
		初回投与1日目（投与前）	36	246.6	58.5	134	237.5	386						
		初回投与6～9日目	35	249.1	64.4	134	251.0	407	35	0.6	41.9	-66	-7.0	154
		追加投与（1回目）6～9日目	12	237.3	62.7	139	236.0	358	12	-10.0	35.9	-87	1.5	31
		追加投与（2回目）6～9日目	10	254.9	91.2	129	246.5	380	10	3.9	49.2	-59	-3.5	118
		投与後観察期14日目	33	234.6	59.7	151	237.0	366	33	-8.7	30.9	-85	-5.0	48
		投与後観察期21日目	33	241.8	59.4	157	235.0	388	33	-3.3	40.4	-78	4.0	88
		中止時	1	289.0	-	289	289.0	289	1	-61.0	-	-61	-61.0	-61

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
ALP	NPB-06群	スクリーニング期	36	400.6	199.3	90	389.5	1228						
(U/L)		初回投与1日目（投与前）	35	380.3	174.5	93	355.0	1018						
		初回投与6～9日目	36	371.6	158.1	98	335.5	767	35	-7.3	98.3	-278	0.0	186
		追加投与（1回目）6～9日目	17	448.1	143.5	215	462.0	673	17	1.4	103.6	-347	30.0	109
		追加投与（2回目）6～9日目	12	435.9	149.6	209	415.0	677	12	-13.7	115.7	-341	14.0	106
		投与後観察期14日目	32	402.6	197.7	103	363.5	984	31	25.6	96.8	-158	10.0	364
		投与後観察期21日目	33	419.9	234.4	96	360.0	1175	32	41.9	138.7	-224	14.0	445
		中止時	3	471.0	83.9	392	462.0	559	3	50.7	48.8	22	23.0	107
	プラセボ群	スクリーニング期	36	452.3	264.3	165	373.5	1736						
		初回投与1日目（投与前）	36	444.1	281.3	151	350.5	1768						
		初回投与6～9日目	35	447.0	304.5	173	380.0	2040	35	-1.7	104.4	-314	-1.0	272
		追加投与（1回目）6～9日目	12	467.3	464.4	149	336.0	1900	12	26.5	48.6	-46	25.5	132
		追加投与（2回目）6～9日目	10	500.7	520.6	209	325.5	1962	10	20.0	68.8	-70	17.5	194
		投与後観察期14日目	33	442.8	302.6	134	382.0	2011	33	3.9	87.4	-271	5.0	243
		投与後観察期21日目	33	466.5	282.9	134	426.0	1814	33	8.4	104.1	-282	15.0	191
		中止時	1	271.0	-	271	271.0	271	1	-7.0	-	-7	-7.0	-7
γ-GTP	NPB-06群	スクリーニング期	36	77.5	95.1	9	55.5	541						
(U/L)		初回投与1日目（投与前）	36	71.8	82.8	7	51.5	456						
		初回投与6～9日目	36	72.0	86.7	13	50.0	494	36	0.2	9.5	-22	0.0	38
		追加投与（1回目）6～9日目	17	81.0	116.9	11	47.0	522	17	1.0	21.4	-37	-2.0	66
		追加投与（2回目）6～9日目	12	88.1	136.9	13	39.5	513	12	4.6	21.9	-15	-1.0	57
		投与後観察期14日目	32	79.3	105.5	15	46.0	576	32	3.7	33.2	-41	-2.0	120
		投与後観察期21日目	33	80.3	100.3	16	49.0	528	33	5.5	39.4	-56	-2.0	147
		中止時	3	47.3	29.8	13	62.0	67	3	8.0	14.9	-3	2.0	25
	プラセボ群	スクリーニング期	36	85.9	159.8	15	46.0	945						
		初回投与1日目（投与前）	36	86.0	192.2	13	42.5	1167						
		初回投与6～9日目	36	76.8	153.8	13	41.0	944	36	-9.2	39.6	-223	0.5	6
		追加投与（1回目）6～9日目	12	45.3	27.3	16	35.5	90	12	-0.8	10.7	-30	1.0	13
		追加投与（2回目）6～9日目	10	46.8	27.6	15	38.0	86	10	-1.6	14.0	-35	3.0	13
		投与後観察期14日目	33	70.9	125.3	11	39.0	734	33	-16.5	76.8	-433	1.0	16
		投与後観察期21日目	34	72.0	130.5	15	41.0	777	34	-15.8	69.3	-390	0.0	30
		中止時	1	56.0	-	56	56.0	56	1	1.0	-	1	1.0	1
CK	NPB-06群	スクリーニング期	36	123.6	118.9	18	91.0	722						
(U/L)		初回投与1日目（投与前）	36	116.1	81.6	18	86.0	330						
		初回投与6～9日目	36	82.0	40.7	15	72.0	183	36	-34.1	70.3	-194	-17.5	149
		追加投与（1回目）6～9日目	17	81.6	46.0	16	68.0	181	17	-41.8	73.1	-201	-13.0	86
		追加投与（2回日）6～9日目	12	88.0	41.6	41	71.0	142	12	-33.7	61.1	-153	-10.0	41
		投与後観察期14日目	32	91.5	43.9	30	93.0	163	32	-23.3	64.8	-197	-7.5	87
		投与後観察期21日目	33	106.7	65.2	32	95.0	393	33	-7.7	86.8	-183	-6.0	332
		中止時	3	41.7	25.0	16	43.0	66	3	-93.7	93.0	-201	-42.0	-38
	プラセボ群	スクリーニング期	36	133.6	98.2	12	100.5	511						
		初回投与1日目（投与前）	36	124.4	81.6	15	99.0	395						
		初回投与6～9日目	36	96.5	59.3	10	78.0	311	36	-28.0	60.9	-252	-19.0	104
		追加投与（1回目）6～9日目	12	108.4	55.8	29	97.5	205	12	-12.3	46.8	-138	-8.0	60
		追加投与（2回目）6～9日目	10	112.6	61.4	39	95.0	217	10	-7.4	62.6	-87	-8.0	143
		投与後観察期14日目	33	98.1	54.5	12	86.0	293	33	-25.1	71.0	-301	-6.0	83
		投与後観察期21日目	34	117.0	64.2	20	99.5	309	34	-6.5	76.6	-316	2.0	124
		中止時	1	94.0	-	94	94.0	94	1	-99.0	-	-99	-99.0	-99

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
グルコース	NPB-06群	スクリーニング期	36	115.2	28.4	69	108.0	187						
(mg/dL)		初回投与1日目（投与前）	36	133.3	49.7	83	114.5	270						
		初回投与6～9日目	36	116.9	41.6	80	103.0	302	36	-16.4	53.2	-160	-12.5	107
		追加投与（1回目）6～9日目	17	137.9	52.2	82	116.0	279	17	3.5	60.5	-173	11.0	84
		追加投与（2回目）6～9日目	12	135.3	81.4	78	99.0	345	12	-11.3	71.9	-167	-5.0	150
		投与後観察期14日目	32	135.0	49.6	82	117.5	281	32	0.9	54.8	-155	5.5	148
		投与後観察期21日目	33	140.6	46.1	77	126.0	255	33	6.6	50.2	-144	9.0	111
		中止時	3	189.0	135.2	107	115.0	345	3	63.7	74.8	20	21.0	150
	プラセボ群	スクリーニング期	36	126.2	43.5	79	111.5	253						
		初回投与1日目（投与前）	36	156.0	60.8	91	140.0	371						
		初回投与6～9日目	36	131.4	40.0	87	116.0	237	36	-24.6	60.2	-173	-17.0	133
		追加投与（1回目）6～9日目	12	118.6	29.0	81	112.5	191	12	-24.8	44.0	-95	-14.5	40
		追加投与（2回目）6～9日目	10	123.8	38.9	89	106.5	203	10	-22.6	57.8	-101	-24.5	62
		投与後観察期14日目	33	156.8	51.3	92	140.0	293	33	-3.1	54.2	-161	2.0	89
		投与後観察期21日目	34	131.9	51.9	69	109.0	269	34	-26.8	78.9	-185	-20.0	124
		中止時	1	101.0	-	101	101.0	101	1	-14.0	-	-14	-14.0	-14
総ビリルビン	NPB-06群	スクリーニング期	36	1.68	0.91	0.5	1.40	4.5						
(mg/dL)		初回投与1日目（投与前）	36	1.45	0.76	0.6	1.20	4.3						
		初回投与6～9日目	36	1.49	0.76	0.5	1.30	3.7	36	0.04	0.41	-0.7	0.00	1.6
		追加投与（1回目）6～9日目	17	1.45	0.61	0.6	1.40	2.5	17	0.00	0.38	-0.9	0.00	0.7
		追加投与（2回目）6～9日目	12	1.44	0.69	0.6	1.15	2.6	12	0.12	0.28	-0.4	0.10	0.6
		投与後観察期14日目	32	1.32	0.79	0.5	1.15	4.1	32	-0.12	0.47	-1.2	-0.10	1.1
		投与後観察期21日目	33	1.37	0.75	0.6	1.30	4.0	33	-0.07	0.39	-0.8	-0.10	0.8
		中止時	3	1.47	0.72	1.0	1.10	2.3	3	-0.13	0.21	-0.3	-0.20	0.1
	プラセボ群	スクリーニング期	36	1.64	1.95	0.4	1.10	12.0						
		初回投与1日目（投与前）	36	1.47	1.95	0.4	1.00	12.3						
		初回投与6～9日目	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	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	10	2.74	5.17	0.5	1.10	17.4	10	0.62	1.61	-0.3	0.20	5.1
		投与後観察期14日目	33	1.64	3.33	0.4	0.90	19.9	33	0.13	1.38	-0.9	-0.10	7.6
		投与後観察期21日目	34	1.77	4.05	0.4	1.00	24.5	34	0.29	2.13	-1.0	-0.10	12.2
		中止時	1	0.80	-	0.8	0.80	0.8	1	-0.20	-	-0.2	-0.20	-0.2
尿素窒素	NPB-06群	スクリーニング期	36	14.28	4.67	5.1	14.80	28.2						
(mg/dL)		初回投与1日目（投与前）	36	14.92	5.56	5.2	14.20	27.3						
		初回投与6～9日目	36	15.80	6.31	5.2	15.25	32.8	36	0.88	4.06	-6.1	0.60	10.5
		追加投与（1回目）6～9日目	17	14.32	5.80	6.2	13.00	28.2	17	-0.56	4.21	-13.5	0.70	3.9
		追加投与（2回目）6～9日目	12	15.94	7.92	4.4	14.10	31.7	12	2.04	2.70	-3.3	2.05	7.4
		投与後観察期14日目	32	15.29	7.20	4.2	13.60	37.0	32	0.82	4.80	-9.1	0.05	13.3
		投与後観察期21日目	33	14.58	7.66	3.5	13.40	47.2	33	0.26	5.39	-8.7	0.40	23.5
		中止時	3	16.67	4.48	11.9	17.30	20.8	3	-4.93	8.02	-13.5	-3.70	2.4
	プラセボ群	スクリーニング期	36	15.23	8.48	4.5	12.80	47.2						
		初回投与1日目（投与前）	36	15.39	8.13	4.3	14.35	49.8						
		初回投与6～9日目	36	15.98	10.58	5.4	14.20	62.7	36	0.59	4.46	-7.7	0.70	12.9
		追加投与（1回目）6～9日目	12	17.30	11.22	8.1	13.30	49.3	12	-0.08	3.65	-7.2	0.00	7.6
		追加投与（2回目）6～9日目	10	19.83	13.57	9.1	15.05	55.0	10	1.55	4.12	-6.2	1.15	9.2
		投与後観察期14日目	33	15.57	9.62	5.7	13.10	50.0	33	0.03	3.50	-7.4	0.00	10.7
		投与後観察期21日目	34	15.45	6.99	5.0	14.70	39.0	34	-0.04	4.13	-16.2	0.00	7.9
		中止時	1	16.20	-	16.2	16.20	16.2	1	5.50	-	5.5	5.50	5.5

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
クレアチニン (mg/dL)	NPB-06群	スクリーニング期	36	0.793	0.259	0.40	0.745	1.43						
		初回投与1日目（投与前）	36	0.805	0.242	0.44	0.765	1.42						
		初回投与6～9日目	36	0.836	0.283	0.49	0.765	1.69	36	0.031	0.140	-0.35	0.040	0.51
		追加投与（1回目）6～9日目	17	0.821	0.305	0.50	0.720	1.49	17	-0.035	0.171	-0.50	0.020	0.14
		追加投与（2回目）6～9日目	12	0.911	0.329	0.49	0.775	1.63	12	0.023	0.162	-0.35	0.030	0.27
		投与後観察期14日目	32	0.790	0.236	0.50	0.750	1.45	32	0.003	0.111	-0.33	0.010	0.27
		投与後観察期21日目	33	0.776	0.223	0.43	0.720	1.42	33	-0.008	0.121	-0.38	-0.020	0.30
		中止時	3	0.860	0.233	0.60	0.930	1.05	3	-0.177	0.315	-0.50	-0.160	0.13
	プラセボ群	スクリーニング期	36	0.753	0.214	0.32	0.765	1.23						
		初回投与1日目（投与前）	36	0.771	0.222	0.37	0.800	1.28						
		初回投与6～9日目	36	0.786	0.242	0.33	0.830	1.36	36	0.015	0.082	-0.15	0.010	0.24
		追加投与（1回目）6～9日目	12	0.852	0.231	0.49	0.850	1.14	12	0.003	0.098	-0.20	0.005	0.17
		追加投与（2回日）6～9日目	10	0.842	0.261	0.44	0.865	1.18	10	-0.009	0.103	-0.16	0.000	0.21
		投与後観察期14日目	33	0.786	0.224	0.37	0.810	1.29	33	0.021	0.085	-0.13	0.020	0.26
		投与後観察期21日目	34	0.779	0.216	0.37	0.790	1.14	34	0.006	0.108	-0.37	0.005	0.20
		中止時	1	0.540	-	0.54	0.540	0.54	1	0.060	-	0.06	0.060	0.06

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.4-3 を引用）

表 2.7.4.7 付録-8 臨床検査値（尿検査）の時系列推移シフトテーブル（SAS）（NPB-06-04/C-01 試験）

検査項目	投与群	検査時期	初回投与6～9日目						追加投与（1回目）6～9日目						追加投与（2回目）6～9日目						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+)	合計	(-)	(+-)	(1+)	(2+)	(3+)	合計	(-)	(+-)	(1+)	(2+)	(3+)	合計	(-)	(+-)	(1+)	(2+)	(3+)	合計	(-)	(+-)	(1+)	(2+)	(3+)	合計	(-)	(+-)	(1+)	(2+)	(3+)	合計
尿糖	NPB-06群	(-)	32	1	0	0	0	33	14	1	0	0	0	15	10	1	0	0	0	11	28	0	0	1	0	29	28	1	1	0	0	30	1	1	0	0	0	2
		(+-)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		(1+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		(2+)	1	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	2	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		(3+)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		合計	34	1	0	0	1	36	15	1	0	0	0	16	10	2	0	0	0	12	30	0	0	2	0	32	30	2	1	0	0	33	1	1	0	0	0	2
	プラセボ群	(-)	30	0	0	0	0	30	11	0	0	0	0	11	9	0	0	0	0	9	27	0	0	0	0	27	26	1	1	0	0	28	1	0	0	0	0	1
		(+-)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		(1+)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		(2+)	3	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	3	2	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0
		(3+)	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	1	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		合計	35	1	0	0	0	36	12	0	0	0	0	12	10	0	0	0	0	10	30	0	1	0	2	33	30	1	2	1	0	34	1	0	0	0	0	1
尿蛋白	NPB-06群	(-)	22	4	0	0	0	26	12	1	0	0	0	13	9	1	0	0	0	10	21	2	0	0	0	23	22	2	0	0	0	24	2	0	0	0	0	2
		(+-)	2	4	1	0	0	7	3	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	2	3	4	0	0	0	7	4	3	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0
		(1+)	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		(2+)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計	25	9	2	0	0	36	15	1	0	0	0	16	11	1	0	0	0	12	24	6	2	0	0	32	26	5	1	1	0	33	2	0	0	0	0	2
	プラセボ群	(-)	26	4	0	0	0	30	9	2	0	0	0	11	7	2	0	0	0	9	25	3	1	0	0	29	24	3	2	0	0	29	1	0	0	0	0	1
		(+-)	3	1	0	0	0	4	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	4	2	1	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0
		(1+)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		(2+)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計	30	6	0	0	0	36	10	2	0	0	0	12	8	2	0	0	0	10	27	4	2	0	0	33	26	5	3	0	0	34	1	0	0	0	0	1
尿潜血	NPB-06群	(-)	22	5	1	0	0	28	11	1	2	0	0	14	9	0	1	0	0	10	21	1	2	1	0	25	23	1	2	0	0	26	2	0	0	0	0	2
		(+-)	2	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	2	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		(1+)	1	0	0	1	0	2	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	2	0	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
		(2+)	0	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	1	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
		(3+)	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		合計	25	5	3	2	1	36	12	1	2	1	0	16	11	0	1	0	0	12	22	1	4	4	1	32	25	3	3	2	0	33	2	0	0	0	0	2
	プラセボ群	(-)	26	3	0	0	0	29	9	0	0	1	0	10	7	0	1	0	0	8	23	4	0	1	0	28	27	1	0	0	0	28	1	0	0	0	0	1
		(+-)	4	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
		(1+)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		(2+)	0	1	0	1	0	2	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	2	1	0	1	0	0	2	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計	31	4	0	1	0	36	10	0	1	1	0	12	8	0	1	1	0	10	25	4	2	2	0	33	31	1	2	0	0	34	1	0	0	0	0	1
尿ウロビリノーゲン	NPB-06群	(-)																																				
		(+-)		28	1	0	1	30		12	1	1	0	14		10	0	0	0	10		23	2	1	0	26		24	1	2	0	27		1	0	1	0	2
		(1+)		2	0	1	0	3		1	1	0	0	2		2	0	0	0	2		1	1	1	0	3		2	0	1	0	3		0	0	0	0	0
		(2+)		1	2	0	0	3		0	0	0	0	0		0	0	0	0	0		1	1	1	0	3		1	2	0	0	3		0	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	0		0	0	0	0	0
		合計		31	3	1	1	36		13	2	1	0	16		12	0	0	0	12		25	4	3	0	32		27	3	3	0	33		1	0	1	0	2
	プラセボ群	(-)																																				
		(+-)		33	0	1	0	34		11	0	0	0	11		10	0	0	0	10		30	1	0	0	31		30	2	0	0	32		1	0	0	0	1
		(1+)		1	0	0	0	1		1	0	0	0	1		0	0	0	0	0		1	0	0	0	1		1	0	0	0	1		0	0	0	0	0
		(2+)		1	0	0	0	1		0	0	0	0	0		0	0	0	0	0		1	0	0	0	1		1	0	0	0	1		0	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	0		0	0	0	0	0
		合計		35	0	1	0	36		12	0	0	0	12		10	0	0	0	10		32	1	0	0	33		32	2	0	0	34		1	0	0	0	1

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.4-4 を引用）

表 2.7.4.7付録-9　臨床検査異常値の時系列推移（血液学的検査：血液一般）（SAS）（NPB-06-04/C-01 試験）

	スクリーニング期		初回投与1日目（投与前）		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		投与後観察期14日目		投与後観察期21日目	
臨床検査項目	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群
赤血球数	22/36(61.1)	30/36(83.3)	24/36(66.7)	31/36(86.1)	23/36(63.9)	31/36(86.1)	12/17(70.6)	11/12(91.7)	7/12(58.3)	7/8(87.5)	21/32(65.6)	29/33(87.9)	21/33(63.6)	29/34(85.3)
ヘモグロビン量	21/36(58.3)	28/36(77.8)	24/36(66.7)	30/36(83.3)	23/36(63.9)	30/36(83.3)	10/17(58.8)	10/12(83.3)	6/12(50.0)	7/8(87.5)	18/32(56.3)	28/33(84.8)	19/33(57.6)	26/34(76.5)
ヘマトクリット値	17/36(47.2)	27/36(75.0)	24/36(66.7)	28/36(77.8)	20/36(55.6)	27/36(75.0)	10/17(58.8)	10/12(83.3)	5/12(41.7)	6/8(75.0)	16/32(50.0)	27/33(81.8)	19/33(57.6)	25/34(73.5)
白血球数	20/36(55.6)	17/36(47.2)	21/36(58.3)	20/36(55.6)	19/36(52.8)	21/36(58.3)	9/17(52.9)	6/12(50.0)	6/12(50.0)	3/8(37.5)	24/32(75.0)	21/33(63.6)	20/33(60.6)	18/34(52.9)
好中球	12/36(33.3)	5/36(13.9)	12/36(33.3)	4/36(11.1)	12/36(33.3)	7/36(19.4)	5/17(29.4)	3/12(25.0)	4/12(33.3)	2/8(25.0)	6/32(18.8)	6/33(18.2)	10/33(30.3)	8/34(23.5)
リンパ球	15/36(41.7)	8/36(22.2)	13/36(36.1)	11/36(30.6)	11/36(30.6)	8/36(22.2)	7/17(41.2)	3/12(25.0)	4/12(33.3)	2/8(25.0)	12/32(37.5)	9/33(27.3)	9/33(27.3)	11/34(32.4)
単球	16/36(44.4)	22/36(61.1)	17/36(47.2)	26/36(72.2)	19/36(52.8)	24/36(66.7)	8/17(47.1)	8/12(66.7)	8/12(66.7)	4/8(50.0)	14/32(43.8)	19/33(57.6)	15/33(45.5)	24/34(70.6)
好酸球	5/36(13.9)	7/36(19.4)	6/36(16.7)	6/36(16.7)	8/36(22.2)	11/36(30.6)	5/17(29.4)	3/12(25.0)	2/12(16.7)	5/8(62.5)	5/32(15.6)	12/33(36.4)	6/33(18.2)	8/34(23.5)
好塩基球	0/36(0.0)	0/36(0.0)	0/36(0.0)	1/36(2.8)	0/36(0.0)	0/36(0.0)	0/17(0.0)	0/12(0.0)	1/12(8.3)	0/8(0.0)	1/32(3.1)	1/33(3.0)	1/33(3.0)	0/34(0.0)
血小板数	26/32(81.3)	25/35(71.4)	26/32(81.3)	26/36(72.2)	25/32(78.1)	26/36(72.2)	9/14(64.3)	9/12(75.0)	5/9(55.6)	6/8(75.0)	25/28(89.3)	25/33(75.8)	25/29(86.2)	25/34(73.5)

異常値発現症例数/臨床検査実施症例数（異常値発現率%）

（資料番号5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01試験　　表14.3-67を引用）

表 2.7.4.7 付録-10　臨床検査異常値の時系列推移（血液学的検査：凝固・線溶系）（SAS）（NPB-06-04/C-01 試験）

	スクリーニング期		初回投与1日目（投与前）		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		投与後観察期14日目		投与後観察期21日目	
臨床検査項目	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群
PT（秒）	34/36(94.4)	30/36(83.3)	32/36(88.9)	32/36(88.9)	34/36(94.4)	32/36(88.9)	16/17(94.1)	10/12(83.3)	11/12(91.7)	7/10(70.0)	30/32(93.8)	28/33(84.8)	29/33(87.9)	28/34(82.4)
PT（活性値）	34/36(94.4)	30/36(83.3)	33/36(91.7)	32/36(88.9)	35/36(97.2)	31/36(86.1)	16/17(94.1)	9/12(75.0)	11/12(91.7)	7/10(70.0)	30/32(93.8)	27/33(81.8)	28/33(84.8)	28/34(82.4)
APTT	2/36(5.6)	3/36(8.3)	5/36(13.9)	4/36(11.1)	6/36(16.7)	3/36(8.3)	2/17(11.8)	3/12(25.0)	0/12(0.0)	3/10(30.0)	9/32(28.1)	6/33(18.2)	9/33(27.3)	6/34(17.6)
TT	34/36(94.4)	31/36(86.1)	32/36(88.9)	34/36(94.4)	34/36(94.4)	31/36(86.1)	17/17(100.0)	11/12(91.7)	12/12(100.0)	10/10(100.0)	30/32(93.8)	31/33(93.9)	30/33(90.9)	28/34(82.4)
FDP	27/36(75.0)	30/36(83.3)	28/36(77.8)	30/36(83.3)	18/36(50.0)	31/36(86.1)	6/17(35.3)	10/12(83.3)	3/12(25.0)	7/10(70.0)	13/32(40.6)	18/33(54.5)	15/33(45.5)	19/34(55.9)
D-ダイマー	31/36(86.1)	35/36(97.2)	30/36(83.3)	35/36(97.2)	25/36(69.4)	36/36(100.0)	9/17(52.9)	11/12(91.7)	6/12(50.0)	8/10(80.0)	15/32(46.9)	25/33(75.8)	21/33(63.6)	23/34(67.6)
フィブリノーゲン	7/36(19.4)	9/36(25.0)	10/36(27.8)	9/36(25.0)	4/36(11.1)	9/36(25.0)	0/17(0.0)	3/12(25.0)	2/12(16.7)	2/10(20.0)	2/32(6.3)	6/33(18.2)	2/33(6.1)	6/34(17.6)
AT-Ⅲ	36/36(100.0)	36/36(100.0)	36/36(100.0)	36/36(100.0)	11/36(30.6)	35/36(97.2)	7/17(41.2)	12/12(100.0)	6/12(50.0)	10/10(100.0)	21/32(65.6)	28/33(84.8)	30/33(90.9)	31/34(91.2)
TAT	24/36(66.7)	27/36(75.0)	24/36(66.7)	23/36(63.9)	14/36(38.9)	26/36(72.2)	7/17(41.2)	8/12(66.7)	4/12(33.3)	5/10(50.0)	11/32(34.4)	16/33(48.5)	12/33(36.4)	14/34(41.2)
プロテインS	14/36(38.9)	13/36(36.1)	20/36(55.6)	13/36(36.1)	22/36(61.1)	18/36(50.0)	9/17(52.9)	5/12(41.7)	9/12(75.0)	3/10(30.0)	17/32(53.1)	12/33(36.4)	20/33(60.6)	16/34(47.1)
プロテインC	32/36(88.9)	33/36(91.7)	32/36(88.9)	36/36(100.0)	34/36(94.4)	33/36(91.7)	15/17(88.2)	9/12(75.0)	12/12(100.0)	6/10(60.0)	28/32(87.5)	31/33(93.9)	30/33(90.9)	31/34(91.2)
tPA・PAI複合体	3/36(8.3)	1/36(2.8)	1/36(2.8)	2/36(5.6)	3/36(8.3)	1/36(2.8)	2/17(11.8)	2/12(16.7)	2/12(16.7)	2/10(20.0)	3/32(9.4)	2/33(6.1)	4/33(12.1)	2/34(5.9)

異常値発現症例数/臨床検査実施症例数（異常値発現率%）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 14.3-68 を引用）

表 2.7.4.7 付録-11 臨床検査異常値の時系列推移（血液生化学的検査）（SAS）（NPB-06-04/C-01 試験）

	スクリーニング期		初回投与1日目（投与前）		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		投与後観察期14日目		投与後観察期21日目	
臨床検査項目	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群
Na	5/36(13.9)	6/36(16.7)	5/36(13.9)	8/36(22.2)	6/36(16.7)	9/36(25.0)	3/17(17.6)	4/12(33.3)	2/12(16.7)	3/10(30.0)	3/32(9.4)	6/33(18.2)	4/33(12.1)	5/34(14.7)
K	7/36(19.4)	7/36(19.4)	7/35(20.0)	6/36(16.7)	6/36(16.7)	5/35(14.3)	2/17(11.8)	2/12(16.7)	3/12(25.0)	2/10(20.0)	12/32(37.5)	8/33(24.2)	9/33(27.3)	8/33(24.2)
Cl	5/36(13.9)	5/36(13.9)	4/36(11.1)	3/36(8.3)	6/36(16.7)	3/36(8.3)	1/17(5.9)	0/12(0.0)	2/12(16.7)	2/10(20.0)	2/32(6.3)	2/33(6.1)	2/33(6.1)	1/34(2.9)
総蛋白	9/36(25.0)	9/36(25.0)	15/35(42.9)	15/36(41.7)	14/36(38.9)	11/35(31.4)	9/17(52.9)	4/12(33.3)	4/12(33.3)	3/10(30.0)	8/32(25.0)	9/33(27.3)	11/33(33.3)	7/33(21.2)
アルブミン	32/36(88.9)	35/36(97.2)	33/36(91.7)	36/36(100.0)	32/36(88.9)	34/36(94.4)	15/17(88.2)	12/12(100.0)	11/12(91.7)	10/10(100.0)	29/32(90.6)	32/33(97.0)	29/33(87.9)	30/34(88.2)
AST	17/36(47.2)	19/36(52.8)	17/35(48.6)	17/36(47.2)	12/36(33.3)	16/35(45.7)	8/17(47.1)	5/12(41.7)	5/12(41.7)	4/10(40.0)	11/32(34.4)	15/33(45.5)	13/33(39.4)	15/33(45.5)
ALT	9/36(25.0)	4/36(11.1)	8/36(22.2)	4/36(11.1)	7/36(19.4)	5/36(13.9)	2/17(11.8)	1/12(8.3)	2/12(16.7)	0/10(0.0)	4/32(12.5)	3/33(9.1)	6/33(18.2)	3/34(8.8)
LDH	17/36(47.2)	19/36(52.8)	16/35(45.7)	13/36(36.1)	15/36(41.7)	19/35(54.3)	7/17(41.2)	5/12(41.7)	3/12(25.0)	5/10(50.0)	15/32(46.9)	13/33(39.4)	17/33(51.5)	12/33(36.4)
ALP	22/36(61.1)	20/36(55.6)	18/35(51.4)	17/36(47.2)	18/36(50.0)	19/35(54.3)	12/17(70.6)	5/12(41.7)	8/12(66.7)	3/10(30.0)	17/32(53.1)	19/33(57.6)	18/33(54.5)	20/33(60.6)
γ-GTP	18/36(50.0)	17/36(47.2)	15/36(41.7)	13/36(36.1)	16/36(44.4)	15/36(41.7)	7/17(41.2)	2/12(16.7)	6/12(50.0)	2/10(20.0)	14/32(43.8)	13/33(39.4)	14/33(42.4)	13/34(38.2)
CK	9/36(25.0)	10/36(27.8)	10/36(27.8)	10/36(27.8)	11/36(30.6)	10/36(27.8)	5/17(29.4)	3/12(25.0)	3/12(25.0)	4/10(40.0)	8/32(25.0)	8/33(24.2)	7/33(21.2)	7/34(20.6)
グルコース	18/36(50.0)	18/36(50.0)	22/36(61.1)	27/36(75.0)	14/36(38.9)	21/36(58.3)	10/17(58.8)	8/12(66.7)	5/12(41.7)	4/10(40.0)	20/32(62.5)	27/33(81.8)	23/33(69.7)	18/34(52.9)
総ビリルビン	22/36(61.1)	16/36(44.4)	17/36(47.2)	15/36(41.7)	19/36(52.8)	14/36(38.9)	11/17(64.7)	5/12(41.7)	5/12(41.7)	4/10(40.0)	13/32(40.6)	10/33(30.3)	18/33(54.5)	13/34(38.2)
尿素窒素	4/36(11.1)	7/36(19.4)	8/36(22.2)	5/36(13.9)	6/36(16.7)	7/36(19.4)	4/17(23.5)	2/12(16.7)	4/12(33.3)	2/10(20.0)	4/32(12.5)	6/33(18.2)	6/33(18.2)	5/34(14.7)
クレアチニン	15/36(41.7)	11/36(30.6)	13/36(36.1)	12/36(33.3)	10/36(27.8)	14/36(38.9)	7/17(41.2)	4/12(33.3)	5/12(41.7)	5/10(50.0)	12/32(37.5)	12/33(36.4)	11/33(33.3)	13/34(38.2)

異常値発現症例数/臨床検査実施症例数（異常値発現率%）

（資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 表 14.3-69 を引用）

表 2.7.4.7 付録-12 臨床検査異常値の時系列推移（尿検査）（SAS）（NPB-06-04/C-01 試験）

	スクリーニング期		初回投与1日目（投与前）		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		投与後観察期14日目		投与後観察期21日目	
臨床検査項目	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群	NPB-06群	プラセボ群
尿糖	0/36(0.0)	2/36(5.6)	3/36(8.3)	6/36(16.7)	1/36(2.8)	0/36(0.0)	0/16(0.0)	0/12(0.0)	0/12(0.0)	0/10(0.0)	2/32(6.3)	3/33(9.1)	1/33(3.0)	3/34(8.8)
尿蛋白	3/36(8.3)	3/36(8.3)	3/36(8.3)	2/36(5.6)	2/36(5.6)	0/36(0.0)	0/16(0.0)	0/12(0.0)	0/12(0.0)	0/10(0.0)	2/32(6.3)	2/33(6.1)	2/33(6.1)	3/34(8.8)
尿潜血	7/36(19.4)	8/36(22.2)	8/36(22.2)	7/36(19.4)	11/36(30.6)	5/36(13.9)	4/16(25.0)	2/12(16.7)	1/12(8.3)	2/10(20.0)	10/32(31.3)	8/33(24.2)	8/33(24.2)	3/34(8.8)
尿ウロビリノーゲン	8/36(22.2)	4/36(11.1)	6/36(16.7)	2/36(5.6)	5/36(13.9)	1/36(2.8)	3/16(18.8)	0/12(0.0)	0/12(0.0)	0/10(0.0)	7/32(21.9)	1/33(3.0)	6/33(18.2)	2/34(5.9)

異常値発現症例数/臨床検査実施症例数（異常値発現率%）

（資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 表 14.3-70 を引用）

表 2.7.4.7 付録-13　身体所見の時系列推移（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
収縮期血圧	NPB-06群	初回投与1日目（投与前）	36	119.7	17.9	87	117.5	159						
(mmHg)		初回投与6～9日目	36	118.1	17.0	90	118.0	159	36	-1.6	17.6	-32	0.0	39
		追加投与（1回目）6～9日目	17	112.9	14.2	94	112.0	155	17	-6.1	17.3	-35	-9.0	20
		追加投与（2回目）6～9日目	12	118.4	13.7	100	121.5	142	12	-2.8	17.2	-31	-6.0	22
		投与後観察期14日目	32	123.0	22.1	92	118.0	176	32	2.0	17.5	-26	1.5	44
		投与後観察期21日目	33	122.2	22.4	87	120.0	188	33	1.2	16.9	-30	4.0	43
		中止時	3	120.0	9.2	112	118.0	130	3	15.0	7.0	7	18.0	20
	プラセボ群	初回投与1日目（投与前）	35	119.7	18.3	90	118.0	167						
		初回投与6～9日目	36	114.1	15.3	85	116.5	140	35	-5.7	17.4	-49	-6.0	23
		追加投与（1回目）6～9日目	12	109.2	10.0	89	111.5	122	12	-3.2	12.8	-21	-6.5	24
		追加投与（2回目）6～9日目	10	110.3	17.1	81	112.0	138	10	-1.7	20.0	-23	-3.5	48
		投与後観察期14日目	35	116.7	17.6	83	118.0	147	34	-3.1	17.8	-42	-1.5	40
		投与後観察期21日目	35	119.5	14.0	91	119.0	152	34	-0.3	19.0	-49	-3.5	46
		中止時	1	134.0	-	134	134.0	134	1	5.0	-	5	5.0	5
拡張期血圧	NPB-06群	初回投与1日目（投与前）	36	67.5	11.1	47	67.0	100						
(mmHg)		初回投与6～9日目	36	67.5	10.7	44	65.5	90	36	0.0	12.7	-29	-2.5	38
		追加投与（1回目）6～9日目	17	64.9	10.5	47	64.0	87	17	-1.8	13.6	-28	0.0	19
		追加投与（2回目）6～9日目	12	66.1	7.6	46	68.5	73	12	-2.2	14.5	-32	-4.0	16
		投与後観察期14日目	32	68.0	11.4	51	65.5	93	32	0.0	11.1	-18	0.0	27
		投与後観察期21日目	33	68.2	10.9	50	68.0	99	33	0.0	10.6	-17	-1.0	37
		中止時	3	69.3	0.6	69	69.0	70	3	9.3	4.0	5	10.0	13
	プラセボ群	初回投与1日目（投与前）	35	66.1	9.8	49	66.0	88						
		初回投与6～9日目	36	63.5	11.6	47	63.5	88	35	-2.7	11.7	-27	-2.0	23
		追加投与（1回目）6～9日目	12	64.1	12.3	48	63.5	89	12	-1.6	14.9	-20	-5.5	27
		追加投与（2回目）6～9日目	10	66.0	13.5	49	65.0	92	10	-0.2	17.3	-21	-5.0	27
		投与後観察期14日目	35	67.7	10.5	50	67.0	92	34	2.2	12.8	-26	2.5	33
		投与後観察期21日目	35	65.0	10.2	50	65.0	93	34	-1.2	12.0	-26	-1.5	35
		中止時	1	77.0	-	77	77.0	77	1	1.0	-	1	1.0	1

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
脈拍数 (beats/min)	NPB-06群	初回投与1日目（投与前）	36	72.3	12.2	51	71.5	100						
		初回投与6～9日目	36	71.9	14.1	50	69.5	109	36	-0.3	13.4	-36	0.0	28
		追加投与（1回目）6～9日目	17	75.0	12.5	51	72.0	94	17	0.1	9.2	-14	0.0	18
		追加投与（2回目）6～9日目	12	72.3	8.4	50	72.0	83	12	-1.7	9.7	-17	-3.5	16
		投与後観察期14日目	32	75.0	13.5	55	73.0	108	32	3.2	12.5	-22	0.5	43
		投与後観察期21日目	33	77.0	13.8	51	79.0	119	33	5.2	14.2	-20	3.0	41
		中止時	3	75.3	17.2	60	72.0	94	3	-2.0	3.5	-6	0.0	0
	プラセボ群	初回投与1日目（投与前）	35	76.3	12.5	55	75.0	113						
		初回投与6～9日目	36	70.9	9.0	56	70.5	88	35	-5.3	12.7	-37	-4.0	15
		追加投与（1回目）6～9日目	12	67.9	9.1	54	67.0	87	12	-8.2	7.1	-25	-6.0	0
		追加投与（2回目）6～9日目	10	70.3	10.0	52	73.5	84	10	-7.6	11.5	-20	-9.5	14
		投与後観察期14日目	35	73.2	10.2	55	75.0	92	34	-2.7	12.2	-27	-2.5	17
		投与後観察期21日目	35	77.1	11.0	56	77.0	100	34	1.0	13.0	-35	2.0	23
		中止時	1	85.0	-	85	85.0	85	1	1.0	-	1	1.0	1
体温 (℃)	NPB-06群	初回投与1日目（投与前）	36	36.45	0.45	35.7	36.45	37.5						
		初回投与6～9日目	36	36.56	0.68	35.6	36.50	39.1	36	0.10	0.71	-1.2	0.00	2.6
		追加投与（1回目）6～9日目	17	36.42	0.58	34.8	36.30	37.5	17	0.03	0.55	-1.1	0.00	0.8
		追加投与（2回目）6～9日目	12	36.28	0.50	35.2	36.40	37.2	12	-0.14	0.57	-1.2	-0.10	0.6
		投与後観察期14日目	32	36.32	0.40	35.1	36.40	36.9	32	-0.14	0.51	-1.2	-0.15	1.1
		投与後観察期21日目	33	36.39	0.41	35.0	36.50	37.1	33	-0.07	0.51	-1.2	-0.10	0.8
		中止時	3	36.57	0.21	36.4	36.50	36.8	3	0.23	0.29	-0.1	0.40	0.4
	プラセボ群	初回投与1日目（投与前）	35	36.53	0.45	35.3	36.60	37.5						
		初回投与6～9日目	36	36.54	0.50	35.3	36.60	38.0	35	0.00	0.46	-0.7	0.00	1.1
		追加投与（1回目）6～9日目	12	36.42	0.46	35.5	36.40	37.0	12	-0.15	0.29	-0.6	-0.15	0.3
		追加投与（2回目）6～9日目	10	36.45	0.44	35.7	36.60	37.2	10	-0.05	0.35	-0.7	0.00	0.4
		投与後観察期14日目	35	36.46	0.45	35.5	36.50	38.0	34	-0.06	0.47	-0.8	-0.15	1.1
		投与後観察期21日目	35	36.56	0.41	35.8	36.50	37.4	34	0.04	0.44	-0.7	0.00	0.8
		中止時	1	36.80	-	36.8	36.80	36.8	1	0.30	-	0.3	0.30	0.3

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.5-1 を引用）

目 次

2.7.5 参考文献 2.7.5-1

2.7.5 参考文献

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

2) 日本製薬株式会社 信頼性保証部 医薬情報室. 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結果. 診断と新薬. 2010; 47: 19-46.

目次

2.7.6.1　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NPB-06の第Ⅲ相比較臨床試験（プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験）（NPB-06-04/C-01）資料番号5.3.5.1-1（評価資料）..... 2.7.6-1
2.7.6.1.1　試験方法..... 2.7.6-1
2.7.6.1.2　試験成績..... 2.7.6-8
2.7.6.1.2.1　症例の構成及びデータの取扱い..... 2.7.6-8
2.7.6.1.2.2　有効性の解析..... 2.7.6-19
2.7.6.1.2.3　安全性の解析..... 2.7.6-42
2.7.6.1.3　結論..... 2.7.6-69
2.7.6.1.3.1　有効性..... 2.7.6-69
2.7.6.1.3.2　安全性..... 2.7.6-72
2.7.6.1.3.3　結論..... 2.7.6-73

略号及び用語の定義一覧

略号定義一覧

略号	省略前の表記
ALP	Alkaline phosphatase アルカリフォスファターゼ
ALT(GPT)	Alanine aminotransferase アラニンアミノ基転移酵素 Glutamic pyruvic transaminase グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
AST(GOT)	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノ基転移酵素 Glutamic oxaloacetic transaminase グルタミン酸オキザロ酢酸転移酵素
AT-Ⅲ	Antithrombin III アンチトロンビンⅢ
aPTT	activated partial thromboplastin time 活性化部分トロンボプラスチン時間
B-RTO	Balloon-occluded retrogradetransvenous obliteration バルーン閉塞下逆行経静脈的塞栓術
CK(CPK)	Creatine kinase クレアチンキナーゼ Creatine phosphokinase クレアチンフォスフォキナーゼ
CT	Computed tomography コンピュータ断層撮影
DIC	Disseminated intravascular coagulation 播種性血管内凝固症候群
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid エチレンジアミン四酢酸
EIS	Endoscopic injection sclerotherapy 内視鏡的硬化療法
EVL	Endoscopic variceal ligation 内視鏡的静脈瘤結紮術
FDP	Fibrin/fibrinogen degradation products フィブリン/フィブリノゲン分解物
GCP	Good clinical practice 医薬品の臨床試験の実施の基準
GFDR	Glomerular fibrin deposit rate 腎糸球体フィブリン沈着率
HIT	Heparin-induced thrombocytopenia ヘパリン起因性血小板減少症
INR	International normalized ratio 国際標準比
IVR	Interventional radiology 放射線診断技術の治療的応用
LDH	Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
PAI	Plasminogen activator inhibitor プラスミノ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 本治験に登録され、治験薬が投与された症例から重大な GCP 違反例を除いた集団
Per-protocol set（PPS）	治験実施計画書に適合した対象集団 最大の解析対象集団（FAS）から重大な治験実施計画書違反例を除いた集団
Safety analysis set（SAS）	安全性評価対象集団 本治験に登録され、治験薬が投与された集団

NPB-06 臨床試験一覧表（評価資料一覧表）

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

2.7.6.1 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 NPB-06 の第Ⅲ相比較臨床試験（プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験）（NPB-06-04/C-01）資料番号 5.3.5.1-1（評価資料）

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した。また、安全性の評価は、治験薬初回投与開始後から最終の治験薬投与開始日より 21 日目±3 日までに観察された有害事象及び副作用を検討した。

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　目	内　容
治験の目的	アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者を対象にNPB-06投与後の造影CT検査において対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合を主要評価項目として、門脈血栓症に対する NPB-06 のプラセボに対する優越性を無作為化二重盲検並行群間比較法により検証することとした。安全性の評価は、治験薬初回投与開始後から最終の治験薬投与開始日より 21 日目±3 日までに観察された有害事象及び副作用を検討することとした。
治験デザイン	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
対　象	(1)　選択基準 本治験の参加に対して、本人による文書同意が得られ、下記 1)～4)の条件にすべて適合する門脈血栓症患者を対象とし、性別は問わないこととした。 1)　AT-Ⅲ活性が 70%以下の患者 2)　門脈系の血管（門脈本幹、肝内門脈、脾静脈、上腸間膜静脈）に血栓が認められ、超音波ドプラ検査にて対象の血栓が描出可能な患者 3)　超音波ドプラ検査にて血管内腔面積（断面積）の 50%以上を占める血栓がある患者（ただし、完全閉塞（100%）の場合は除外した） 4)　同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 (2)　除外基準 次のいずれかの項目に抵触する患者は、予め対象から除外した。 1)　門脈腫瘍栓のある患者 2)　皮下埋め込み式リザーバー留置術等の肝動注化学療法が行われている患者 3)　腫瘍径が 3cm 超又は腫瘍数が 4 個以上の肝細胞癌患者 4)　対象とする血栓が陳旧性又は慢性の門脈血栓である患者 5)　Child-Pugh スコアが 11 点以上の患者 6)　出血中の患者 7)　治験薬投与前の造影 CT 検査の 7 日前から同意取得日までの期間に、静脈内又は皮下投与による抗血栓療法（抗凝固薬、血栓溶解薬、抗血小板薬等）又は酵素止血剤による止血処置が行われた患者 8)　治験薬投与前の造影 CT 検査の 7 日前から同意取得日までの期間に、経口投与による抗血栓薬（抗凝固薬、血栓溶解薬、抗血小板薬等）の新規追加投与、増量が行われた患者 9)　本剤の成分に対しショックあるいは過敏症の既往のある患者 10)　以下に該当する静脈造影が困難な患者 ・　ヨウ素又は X 線造影剤のアレルギーの既往 ・　重篤な甲状腺疾患の合併 ・　腎機能低下のみられる患者

<table>
<tr><td></td><td>11) 妊娠又は妊娠している可能性のある患者
12) 本治験薬を投与された患者
13) 同意取得前 4 ヶ月以内に他の治験薬を投与された患者及び他の治験に参加中の患者
14) その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者</td></tr>
<tr><td>目標症例数及び設定根拠</td><td>1 群 35 例　計 70 例（投与例）

【設定根拠】
文献報告より本剤及びプラセボの推定有効率を算出した。
・AT-III 投与による門脈血栓症の有効率（本剤の推定有効率）：75%（15/20 例）
・自然経過例における有効率（プラセボ群の推定有効率）：33%（11/33 例）
本剤及びプラセボの推定有効率より母比率の差の症例数を検出力 90%で算出し、治験薬投与後の中止例及びデータの欠測を考慮し、1 群あたりの例数を 35 例、計 70 例を目標症例数（投与症例）として設定した。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>(1) 被験薬（ロット番号：C001）
人のアンチトロンビンⅢ（1,500 国際単位）を含む凍結乾燥製剤で、凍結乾燥品の「NPB-06」1 瓶とその溶解液である「NPB-06 溶解液（日本薬局方注射用水 30mL）」1 瓶からなる製剤

<table>
<tr><td colspan="2">成分</td><td>1,500 国際単位製剤</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>人アンチトロンビンⅢ</td><td>1,500 国際単位</td></tr>
<tr><td rowspan="3">添加物</td><td>局外規 L-グルタミン酸ナトリウム</td><td>300 mg</td></tr>
<tr><td>日局クエン酸ナトリウム水和物</td><td>177　g</td></tr>
<tr><td>日局塩化ナトリウム</td><td>123 mg</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td>添付溶解液</td><td>日本薬局方注射用水</td><td>30 mL</td></tr>
</table>
(2) 対照薬（プラセボ）（ロット番号：C001）
日本薬局方生理食塩液であるが、被験薬と包装形態を同じにするため、「NPB-06 の空瓶」1 瓶と「日本薬局方生理食塩液」1 瓶からなる製剤。</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>治験薬を 5 日間静脈内投与する。投与後の画像診断（超音波ドプラ検査）において改善傾向を認め、門脈血栓の消失に至っていない場合、治験薬の追加投与（5 日間）を行うこととした。追加投与は最大 2 回までとした。
被験薬投与群：NPB-06 1,500 国際単位/日・5 日間連続投与
対照薬投与群：NPB-06　　0 国際単位/日・5 日間連続投与</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬及び併用禁止療法</td><td>(1)　併用禁止薬
同意取得日より投与後観察終了までの期間は、本治験薬の有効性評価に影響する薬剤及び本剤の有効成分を含有する薬剤の併用は禁止した。
1) 抗凝固を目的とした薬剤※：ヘパリン製剤（ルート確保のためのヘパリンロックも含む）及びヘパリン類似化合物（ダナパロイドナトリウム等）、トロンボモジュリン、合成 Xa 阻害剤、抗トロンビン剤等の注射剤
2) 血栓溶解を目的とした薬剤※：t-PA 製剤、ウロキナーゼ等の血栓溶解薬
3) アンチトロンビンⅢを有効成分として含有する薬剤（本治験薬を除く）※
4) ヘモコアグラーゼ等の酵素止血剤
※プラセボ設定による救済措置における実施医療機関で通常行われる治療法は除くこととした。
(2)　併用制限薬
同意取得日より投与後観察終了までの期間、経口投与にて維持療法で使用されているビタミン K 依存性凝固因子合成阻害薬（ワルファリンカリウム等）、経口 FXa 阻害剤（エドキサバン等）、抗血小板薬（アスピリン、シロスタゾール等）、直接トロンビン阻害薬（ダビガトランエテキシラート等）の新規追加、増量は禁止とした。プラセボ設定による救済措置におけ</td></tr>
</table>

	る実施医療機関で通常行われる治療法は除くこととした。 (3) 併用禁止療法 同意取得日より投与後観察終了までの期間、下記併用療法は禁止とした。 ・ 外科的手術 ・ 内視鏡治療（内視鏡的硬化療法（EIS: Endoscopic Injection Sclerotherapy）、内視鏡的静脈瘤結紮術(EVL:Endoscopic Variceal Ligation)等） ・ IVR 治療（門脈側副血行路塞栓術（B-RTO:バルーン閉塞下逆行経静脈的塞栓術、TIPS：経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術、PSE：部分的脾動脈塞栓術）等） (4) 併用禁止検査 治験薬投与開始後から投与後観察終了までの期間、院内検査における AT-Ⅲ、TAT の臨床検査は禁止とした。
観察・検査・評価項目及び時期	試験スケジュールを表 2.7.6.1-2、評価・観察スケジュールを表 2.7.6.1-3 に示した。
評価項目	有効性の評価 (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）※1 (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）※1 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）※1 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 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 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 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 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 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）※1, 2 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 5) Child-Pugh スコアの改善 6) 臨床検査値の改善 ※1：CT 画像評価委員による評価 ※2：評価担当者による評価 安全性の評価 (1) 臨床検査 (2) 臨床症状（自覚症状、他覚所見） (3) 身体所見（血圧、脈拍数、体温）
解析方法	有効性の評価 (1) 主要評価項目 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。 (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）：「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った。 2) 門脈血栓が消失又は縮小した症例の割合

① 複数存在する門脈血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）：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。

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。

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。

④ 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）：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。

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。

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。

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）：「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する。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った。

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。

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。

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した。集計項目は、総ビリルビン値、アルブミン値、プロトロンビン時間、FDP、D-ダイマー、AT-III、TAT とした。

安全性の評価

(1) 有害事象及び副作用

1) 有害事象は MedDRA/J（Ver.19.0）による下層語（LLT）に読み替えを行い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）による集計を行うこととした。

2) 同一被験者で複数の発現があった場合、例数は 1 例とし、重篤度、程度、因果関係は当

	該被験者の中で最も重い/強いものとした。 3) 投与群別及び投与日数別の有害事象及び副作用の発現例数、発現割合及びその Clopper-Pearson 正確法による信頼区間を表示し、SAS を対象として Fisher の直接確率計算法により群間比較した。 4) 投与群別に有害事象及び副作用の SOC 及び PT ごとの発現例数及び発現割合について以下の集計をした（*：投与日数別で層別し集計した）。 ① 有害事象及び副作用* ② 重篤度別の有害事象及び副作用* ③ 程度別の有害事象及び副作用* ④ 因果関係別の有害事象、重篤有害事象* ⑤ いずれかの群で 5%以上の発現がみられた PT について有害事象及び副作用 ⑥ 投与中止を必要とした有害事象及び副作用* ⑦ 程度別、因果関係別の有害事象* ⑧ 被験者背景別、投与群別の有害事象及び副作用（抗凝固薬の併用の有無については投与日数別に層別し集計した） (2) 臨床検査 1) 連続変数である項目：検査項目ごとに測定時点ごと、投与群別に実測値及び変化量の要約統計量を表示した。検査項目ごと、投与群別に縦軸を計測値、横軸を測定時点としたスパゲッティプロットを作成した。検査項目ごと、投与群別に縦軸を計測値、横軸を測定時点とした平均値±標準偏差のプロットを作成した。 2) 順序分類変数である項目：検査項目ごと、投与群別に縦軸をベースライン値、横軸を測定時点としたシフトテーブルを作成した。 3) 検査値の異常値（H/L）の有無について検査項目及び測定時点ごとに、投与群別に異常値ありの症例数及び割合を表示した。 (3) 臨床症状（自覚症状、他覚所見） 1) 脳症スコア、腹水スコアについて項目ごと、投与群別に縦軸をベースライン値、横軸を測定時点としたシフトテーブルを作成した。 (4) 身体所見（血圧、脈拍数、体温） 1) 検査項目ごとに測定時点ごと、投与群別に実測値及び変化量の要約統計量を表示した。 2) 検査項目ごと、投与群別に縦軸を計測値、横軸を測定時点としたスパゲッティプロットを作成した。 3) 検査項目ごと、投与群別に縦軸を計測値、横軸を測定時点とした平均値±標準偏差のプロットを作成した。
施設名及び施設数	[redacted] 他　計 56 医療機関
CT 画像評価委員	[redacted]
医学専門家	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.1-2　試験スケジュール

治験期間									
スクリーニング期	治験薬搬入期	治験薬投与期					検査期	投与後観察期		追跡調査期間
治験参加の説明より 被験者の登録までの期間	登録から治験薬投与までの期間	治験薬投与開始から投与終了までの期間					治験薬投与終了から投与後観察期開始までの期間	検査期終了から投与後観察期終了（最終の治験薬投与21日目±3日）まで		有害事象の継続期間
説明から 登録まで	登録から最大10日間	治験薬投与1日目	治験薬投与2日目	治験薬投与3日目	治験薬投与4日目	治験薬投与5日目	治験薬投与6～9日目	治験薬投与14日目 ±3日	治験薬投与21日目 ±3日	
治験参加の説明（同意説明） ↓ 被験者の治験参加の意思確認 ↓ 文書による同意取得 ↓ 被験者背景 既往歴 合併症 造影CT検査※1 超音波ドプラ検査※2 臨床検査 臨床症状 ↓ 選択・除外基準の判断 ↓ 登録手続 登録票を登録センターにFAX送信 登録確認 登録判定連絡書（FAX受信） 登録可否の確認 合併症の調査	治験薬搬入	投与前検査 身体所見 臨床検査 臨床症状 ↓ 治験薬投与	治験薬投与 ↓ 投与後検査（治験薬投与3日目±1日） 超音波ドプラ検査 ※治験薬投与3日目±1日のいずれかの日で実施	治験薬投与	治験薬投与	治験薬投与	※治験薬投与6～9日目のいずれかの日で実施 投与後検査 造影CT検査 超音波ドプラ検査 臨床症状 身体所見 臨床検査	投与後検査 臨床症状 身体所見 臨床検査 ↓ 投与後検査を行い、有害事象等の発生の有無を確認する。	投与後検査 臨床症状 身体所見 臨床検査 ↓ 投与後検査を行い、有害事象等の発生の有無を確認する。	治験薬投与後に有害事象等が発生した場合において、経過観察（追跡調査）が必要と判断された時より基準値又は治験薬投与前の状態に回復するまで又は臨床上問題とならないと治験責任（分担）医師が判断するまでの期間とする。
		追加投与を実施した場合（治験薬追加投与1回目） 追加投与1日目 ↓ 治験薬投与	追加投与2日目 ↓ 治験薬投与	追加投与3日目 ↓ 治験薬投与	追加投与4日目 ↓ 治験薬投与	追加投与5日目 ↓ 治験薬投与	追加投与6～9日目 ※治験薬投与6～9日目のいずれかの日で実施 投与後検査 造影CT検査※3 超音波ドプラ検査 臨床症状 身体所見 臨床検査			
		追加投与を実施した場合（治験薬追加投与2回目） 追加投与1日目 ↓ 治験薬投与	追加投与2日目 ↓ 治験薬投与	追加投与3日目 ↓ 治験薬投与	追加投与4日目 ↓ 治験薬投与	追加投与5日目 ↓ 治験薬投与	追加投与6～9日目 ※治験薬投与6～9日目のいずれかの日で実施 投与後検査 造影CT検査 超音波ドプラ 臨床症状 身体所見 臨床検査			
		追加投与の有無に関わらず、有害事象等の発生の有無を確認する。								

※1：スクリーニング期の造影 CT 検査は、同意取得前に実施されたもので、再構成可能なデータが実施医療機関に保存されている場合には使用可能とした（ただし、同意取得前 2 週間以内）。

※2：スクリーニング期の超音波ドプラ検査を実施してから 2 週間以内に治験薬の投与を開始した。

※3：追加投与（1 回目）の検査期における造影 CT 検査は、追加投与（2 回目）を実施しない場合のみ実施した。

表 2.7.6.1-3　観察・検査スケジュール

		スクリーニング期	治験薬搬入期	初回投与						追加投与（1回目）						追加投与（2回目）						臨床症状増悪によるレスキュー実施時	投与後観察期（日）※2		中止時※3
				治験薬投与期（日）					検査期（日）※1	治験薬投与期（日）					検査期（日）※1	治験薬投与期（日）					検査期（日）				
		説明から登録まで	登録から最大10日間	1	2	3	4	5	6～9	1	2	3	4	5	6～9	1	2	3	4	5	6～9		14	21	
同意取得		○																							
被験者背景（年齢、体重等）		○																							
既往歴、合併症※4		○																							
造影CT検査		○※5							○						○※6						○	○※13			
超音波ドプラ検査		○※7				○※8			○						○						○				
臨床症状※9	脳症、腹水等	○		○※10					○						○						○		○	○	○
身体所見	血圧、脈拍数、体温			○※10					○						○						○		○	○	○
臨床検査	血液学的検査	○		○※10					○						○						○		○	○	○
	血液生化学的検査	○※11		○※10					○						○						○		○	○	○
	尿検査	○		○※10					○						○						○		○	○	○
治験薬投与状況				○	○	○	○	○		○	○	○	○	○		○	○	○	○	○					
併用薬剤・併用療法※12		←																						→	
有害事象の観察※4				←																				→	

※1 ：超音波ドプラ検査により門脈血栓の評価を行い、縮小等の改善傾向が認められる場合、追加投与を実施した。
追加投与（1回目）：初回投与6～9日目の超音波ドプラ検査結果より追加投与の判断を行った。
追加投与（2回目）：追加投与（1回目）の超音波ドプラ検査結果より追加投与の判断を行った。
追加投与（1回目）開始日：検査期の実施項目終了後、治験薬初回投与開始6日目から10日目
追加投与（2回目）開始日：検査期の実施項目終了後、治験薬追加投与（1回目）開始6日目から10日目
※2 ：最終の治験薬投与開始日より14日目±3日、21日目±3日に観察
※3 ：治験薬未投与例は実施不要とした。
※4 ：同意取得日から治験薬投与までに発生した事象は合併症として調査記録する。なお、投与後に発生する有害事象と区別した。
※5 ：スクリーニング期の造影CT検査は、同意取得前に実施されたもので、再構成可能なデータが実施医療機関に保存されている場合には使用可能とした（ただし、同意取得前2週間以内）。
※6 ：追加投与（2回目）を実施しない場合は、造影CT検査を実施し、投与後観察期へ移行した。
※7 ：スクリーニング期の超音波ドプラ検査を実施してから2週間以内に治験薬の投与を開始した。
※8 ：治験薬投与3日目±1日で治験薬投与後に実施した（追加投与時には実施しない）。
※9 ：肝性脳症、腹水は評価分類を行い、その他確認した臨床症状（自覚症状、他覚所見）については、症例報告書の合併症又は有害事象に記載した。
※10：治験薬投与前に実施した。
※11：選択・除外基準の確認におけるAT-Ⅲ活性、アルブミン値、総ビリルビン値、PTについては、院内検査値（同意取得前2週間以内から登録までの間に実施したものは使用可能）より判断することを可能とした。
※12：同意取得日から投与後観察終了までの併用薬剤、併用療法について調査を行った。
※13：実施医療機関で通常行われる治療法の実施前に実施する。ただし、門脈血栓に起因する臨床症状の増悪による治験薬投与中止の場合は、可能な限り実施した。

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 症例の構成及びデータの取扱い

2.7.6.1.2.1.1 症例の内訳とその取扱い

症例の内訳を図 2.7.6.1-1 に示した。

文書同意取得は 104 例、未登録症例は 31 例であり、登録症例 73 例を NPB-06 群 36 例及びプラセボ群 37 例に無作為化した。治験薬未投与はプラセボ群の 1 例のみであり、NPB-06 の投与を受けた症例数は 36 例、プラセボの投与を受けた症例数は 36 例であった。NPP-06 群の中止症例は 3 例であり、完了症例は 33 例であった。プラセボ群の中止症例は 1 例であり、完了症例は 35 例であった。GCP 違反は認めなかった。

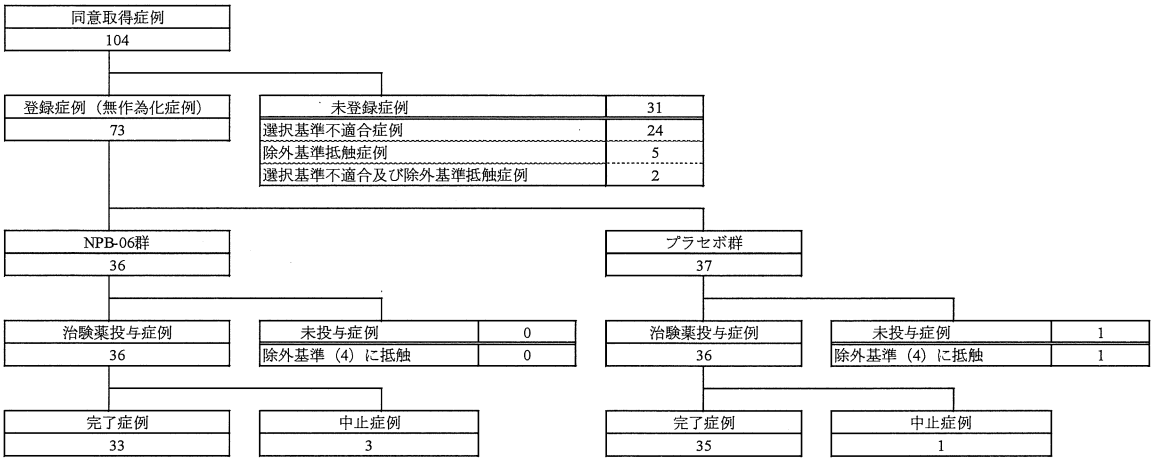


図 2.7.6.1-1　症例の内訳（同意取得症例）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　図 10.1-1 を引用）

治験中止例の理由別の内訳を表 2.7.6.1-4 に示した。
治験薬投与開始後に治験を中止した被験者はNPB-06 群 3 例、プラセボ群 1 例であった。
治験中止例の理由別の内訳は、NPB-06 群では「治験の継続が困難な有害事象が発生したため」が 2 例（5.6%）、「治験責任（分担）医師が治験の継続が困難と判断したため」が 1 例（2.8%）、プラセボ群では「治験の継続が困難な有害事象が発生したため」及び「登録後に被験者が選択基準に適合していないこと又は除外基準に抵触していることが判明したため」が各 1 例（2.7%）であった。治験薬の投与前に治験を中止した被験者はプラセボ群 1 例であった。（図 2.7.6.1-1）

表 2.7.6.1-4　治験中止例（登録症例）

	NPB-06群	プラセボ群	合計
登録症例	36	37	73
治験薬未投与症例	0	1	1
治験薬投与症例	36	36	72
治験完了症例	33	35	68
治験中止症例	3	1	4
中止の理由			
(1) 治験の継続が困難な有害事象が発生したため	2(5.6%)	1(2.7%)	3(4.1%)
(2) 登録後に被験者が選択基準に適合していないこと又は除外基準に抵触していることが判明したため	0	1(2.7%)	1(1.4%)
(3) 治験責任（分担）医師が治験の継続が困難と判断したため	1(2.8%)	0	1(1.4%)
(4) 被験者が死亡したため	0	0	0
(5) 被験者の自由意思により同意撤回されたため	0	0	0
(6) 転医、転院等により追跡調査ができなくなったため	0	0	0
(7) その他、天災等の偶発的な事象により治験の継続が困難となったため	0	0	0
(8) 治験全体が中止又は中断されたため	0	0	0
(9) 同意取得後、登録までに治験の目標症例数に到達したため	0	0	0

() 各投与群内における登録症例に対する構成比率%

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 10.1-1 を引用）

2.7.6 個々の試験のまとめ

解析対象集団の構成を表 2.7.6.1-5 に示した。

FAS は 72 例（NPB-06 群 36 例、プラセボ群 36 例）、PPS は 63 例（NPB-06 群 31 例、プラセボ群 32 例）及び SAS は 72 例（NPB-06 群 36 例、プラセボ群 36 例）が解析対象となり、FAS は SAS と一致した。

なお、解析対象集団は、以下のとおり決定した。

(1) 未投与例

本治験に登録されたが、治験薬が投与されなかった 1 例（プラセボ群 1 例）は、治験実施計画書の規定に基づき FAS、PPS 及び SAS の解析対象から除外した。

(2) 重大な GCP 違反例

該当なし

(3) 主要評価項目の観測値不完全例

治験の継続が困難な有害事象が発生したため中止となった 2 例（NPB-06 群 1 例、プラセボ群 1 例）は、早急に治療が必要と判断されたため、治験中止となり、造影 CT 検査が未実施のため、「初回投与後」又は「最終投与後」の造影 CT 画像を欠測として取り扱った。

(4) 不適格例

該当なし

(5) 治験薬の投薬違反例

該当なし

(6) 併用薬剤及び併用療法違反例

NPB-06 群の 1 例、プラセボ群の 1 例が、治験期間中に併用禁止薬であるヘパリン製剤（ヘパロック）を使用したため、併用禁止薬違反例として PPS の解析対象を不採用とした。プラセボ群の 1 例が、治験期間中に併用制限薬である経口 FXa 阻害薬を新規追加されたため、併用制限薬違反例として PPS の解析対象を不採用とした。

併用禁止療法違反例は、該当なしであった。

(7) 中止例

治験薬投与開始後に中止した NPB-06 群 3 例、プラセボ群 1 例は、PPS の解析対象を不採用とした。

(8) 観測値不完全例

身体所見、臨床検査（Child-Pugh スコアを含む）の測定が未測定又は許容範囲外、血小板凝集等の検体不良であった臨床検査値は、当該時期の観測値を欠測として取り扱った。

(9) 救済例

該当なし

表 2.7.6.1-5　解析対象集団の構成（登録症例）

項目			NPB-06 群	プラセボ 群	合計
登録症例			36	37	73
SAS	採用		36(100.0%)	36(97.3%)	72(98.6%)
	不採用		0	1(2.7%)	1(1.4%)
	不採用の内訳				
		未投与症例（除外基準(4)に抵触）	0	1(2.7%)	1(1.4%)
FAS	採用		36(100.0%)	36(97.3%)	72(98.6%)
	不採用		0	1(2.7%)	1(1.4%)
	不採用の内訳				
		未投与症例（除外基準(4)に抵触）	0	1(2.7%)	1(1.4%)
PPS	採用		31(86.1%)	32(86.5%)	63(86.3%)
	不採用		5(13.9%)	5(13.5%)	10(13.7%)
	不採用の内訳				
		未投与症例（除外基準(4)に抵触）	0	1(2.7%)	1(1.4%)
		中止症例	3(8.3%)※	1(2.7%)※	4(5.5%)※
		主要評価項目の観測値不完全例	1(2.8%)※	1(2.7%)※	2(2.7%)※
		併用薬剤及び併用療法違反例	1(2.8%)	2(5.4%)	3(4.1%)
		併用禁止検査違反	1(2.8%)	1(2.7%)	2(2.7%)

() 各投与群内における登録症例に対する構成比率%　　※「中止例」と「主要評価項目の観測値不完全例」で2症例（各群1例）重複
不採用の内訳は重複集計とする

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.1-1 を引用）