2.7.6.1.2.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-6（FAS 及び SAS）及び表 2.7.6.1-7（PPS）に示した。スクリーニング期の AT-Ⅲ活性値（中央測定値/院内測定値の比較） を表 2.7.6.1-8 に示した。

本治験では、動的割付により群間のバランスを確保する項目（動的割付因子）としてスクリーニング期に調査する AT-Ⅲ活性値（50%以上、50%未満）、過去 6 ヶ月以内の脾臓摘出術の有無を採用した。

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

また、スクリーニング期の AT-Ⅲ活性値の中央測定値/院内測定値の比較で、平均値及び中央値に関して、特記すべき差異は両投与群とも認めなかった。

動的割付因子以外の各背景項目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、不均衡を認めた項目は年齢の平均値（2 標本 t 検定：p=0.136）、体重の平均値（2 標本 t 検定：p=0.069）、門脈血栓の原因疾患、手技の内訳（Fisher の直接確率計算法：p=0.046）、初回投与前の対象とする血栓の血管内占有率の平均値（2 標本 t 検定：p=0.047）であった。

調整解析として、主要評価項目に関して、投与群とこれらの因子をモデルに含めた Logistic 回帰によるプラセボ群に対する NPB-06 群のオッズ比の推定と Wald χ^2 統計量による検定を行った。その結果、NPB-06 のプラセボに対する有効性の検証において、これらの因子による特記すべき影響は認めなかった（資料番号 5.3.5.1-1　治験総括報告書 11.4.2.1 参照）。

表 2.7.6.1-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS、SAS）

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

()各投与群内における構成比率%

#：()各投与群内における肝硬変の有無が有の症例における構成比率%

##：()各投与群内における併用制限薬の有無が有の症例における構成比率%

$：中央測定値に基づいて算出

*：p<0.15

1)：Fisherの直接確率計算法

2)：2標本t検定

3)：2標本Wilcoxon検定

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

表 2.7.6.1-7　人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）

項目		NPB-06群	プラセボ群	検定	
解析対象例数		31	32		
性別	例数	31	32	p=0.438	1)
	男	21(67.7)	18(56.3)		
	女	10(32.3)	14(43.8)		
年齢（歳）	例数	31	32	p=0.089*	2)
	平均値±標準偏差	65.1±10.4	69.2±8.7		
	中央値	65.0	69.0		
	最小値～最大値	39～80	48～86		
	65歳未満	13(41.9)	8(25.0)	p=0.187	1)
	65歳以上	18(58.1)	24(75.0)		
体重（kg）	例数	31	32	p=0.020*	2)
	平均値±標準偏差	64.99±13.39	57.50±11.56		
	中央値	63.70	57.85		
	最小値～最大値	39.9～90.5	31.9～77.6		
	50kg未満	4(12.9)	5(15.6)	p=1.000	1)
	50kg以上	27(87.1)	27(84.4)		
既往歴の有無	例数	31	32	p=0.302	1)
	無	3(9.7)	7(21.9)		
	有	28(90.3)	25(78.1)		
6ヶ月以内の脾臓摘出術の有無	例数	31	32	p= -	1)
	無	31(100.0)	32(100.0)		
	有	0(0.0)	0(0.0)		
適格性の判定時のAT-Ⅲ活性値（%）	例数	31	32	p=0.895	2)
	平均値±標準偏差	56.8±12.1	56.4±9.9		
	中央値	58.0	58.5		
	最小値～最大値	24～70	38～69		
	50%未満	5(16.1)	8(25.0)	p=0.535	1)
	50%以上	26(83.9)	24(75.0)		
初回投与前のAT-Ⅲ活性値（%）	例数	31	32	p=0.295	2)
	平均値±標準偏差	55.2±11.1	52.3±10.3		
	中央値	53.0	53.5		
	最小値～最大値	27～73	28～73		
	50%未満	7(22.6)	14(43.8)	p=0.109*	1)
	50%以上	24(77.4)	18(56.3)		
	50%未満	7(22.6)	14(43.8)	p=0.241	1)
	50%以上60%未満	12(38.7)	10(31.3)		
	60%以上70%未満	8(25.8)	7(21.9)		
	70%以上	4(12.9)	1(3.1)		
門脈血栓の原因疾患、手技	例数	31	32	p=0.020*	1)
	肝硬変	20(64.5)	29(90.6)		
	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(9.7)	2(6.3)		
	その他	8(25.8)	1(3.1)		
肝硬変の有無	例数	31	32	p=0.492	1)
	無	1(3.2)	0(0.0)		
	有	30(96.8)	32(100.0)		
	C型肝炎#	10(33.3)	12(37.5)		
	B型肝炎#	6(20.0)	5(15.6)		
	アルコール性肝炎#	10(33.3)	6(18.8)		
	自己免疫性肝炎#	1(3.3)	2(6.3)		
	原発性胆汁性肝硬変#	0(0.0)	2(6.3)		
	特発性門脈圧亢進症#	0(0.0)	0(0.0)		
	その他#	3(10.0)	5(15.6)		
胃・食道静脈瘤の有無	例数	31	32	p=0.257	1)
	無	6(19.4)	11(34.4)		
	有	25(80.6)	21(65.6)		
肝細胞癌の有無	例数	31	32	p=0.749	1)
	無	25(80.6)	27(84.4)		
	有	6(19.4)	5(15.6)		
門脈圧亢進症の有無	例数	31	32	p=0.238	1)
	無	0(0.0)	3(9.4)		
	有	31(100.0)	29(90.6)		

2.7.6 個々の試験のまとめ

	項目	NPB-06群	プラセボ群	検定	
	解析対象例数	31	32		
抗凝固薬併用の有無	例数	31	32	p=0.364	1)
	無	26(83.9)	23(71.9)		
	有	5(16.1)	9(28.1)		
	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬##	4(80.0)	7(77.8)		
	第Xa因子阻害薬（経口）##	1(20.0)	0(0.0)		
	抗血小板薬（経口）##	0(0.0)	2(22.2)		
	その他##	0(0.0)	0(0.0)		
スクリーニング期の血小板数	例数	27	31	p=0.047*	2)
($\times 10^4/\mu L$)	平均値±標準偏差	9.10±4.57	12.28±6.94		
	中央値	8.10	9.90		
	最小値～最大値	3.1～21.7	5.3～33.5		
スクリーニング期のアルブミン$	例数	31	32	p=0.468	2)
(g/dL)	平均値±標準偏差	3.35±0.56	3.26±0.44		
	中央値	3.30	3.20		
	最小値～最大値	2.4～4.4	2.6～4.3		
スクリーニング期の総ビリルビン$	例数	31	32	p=0.887	2)
(mg/dL)	平均値±標準偏差	1.66±0.93	1.72±2.05		
	中央値	1.50	1.10		
	最小値～最大値	0.5～4.5	0.5～12.0		
スクリーニング期のクレアチニン	例数	31	32	p=0.428	2)
(mg/dL)	平均値±標準偏差	0.799±0.263	0.750±0.217		
	中央値	0.750	0.755		
	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	31	32	p=0.811	2)
プロトロンビン時間$（%）	平均値±標準偏差	56.3±10.6	57.1±14.6		
	中央値	57.0	58.0		
	最小値～最大値	28～77	12～79		
初回投与1日目（投与前）の	例数	31	32	p=0.825	2)
プロトロンビン時間（%）	平均値±標準偏差	55.6±11.4	55.0±11.7		
	中央値	55.0	57.0		
	最小値～最大値	28～75	28～72		
初回投与1日目（投与前）の	例数	31	32	p=0.252	2)
Child-Pughスコア$	平均値±標準偏差	7.7±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	31	32	p=0.556	3)
Child-Pugh分類$	Grade A	6(19.4)	5(15.6)		
	Grade B	21(67.7)	21(65.6)		
	Grade C	4(12.9)	6(18.8)		
初回投与前の対象とする	例数	29	31	p=0.305	2)
血栓の大きさ（断面積）（mm^2）	平均値±標準偏差	128.21±78.51	149.14±78.41		
	中央値	115.93	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	29	31	p=0.593	2)
血栓の血管内腔面積（mm^2）	平均値±標準偏差	221.86±97.27	237.66±127.72		
	中央値	212.04	224.49		
	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	29	31	p=0.077*	2)
血栓の血管内占有率（%）	平均値±標準偏差	57.19±20.96	66.61±19.70		
	中央値	52.31	66.85		
	最小値～最大値	19.0～100.0	17.3～100.0		
	50%未満	9(31.0)	6(19.4)	p=0.371	1)
	50%以上75%未満	15(51.7)	15(48.4)		
	75%以上	5(17.2)	10(32.3)		
その他の門脈血栓の個数（合計）	例数	31	32	p=0.671	3)
	なし	28(90.3)	30(93.8)		
	1個	3(9.7)	2(6.3)		
	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	31	32	
対象とする血栓の発生部位	例数	31	32	p=0.227 1)
	門脈本幹	11(35.5)	18(56.3)	
	肝内門脈	15(48.4)	9(28.1)	
	脾静脈	1(3.2)	0(0.0)	
	上腸間膜静脈	4(12.9)	5(15.6)	
対象とする門脈血栓の発症時期	例数	31	32	p=0.687 3)
	1ヶ月以内	2(6.5)	5(15.6)	
	3ヶ月以内	13(41.9)	11(34.4)	
	6ヶ月以内	16(51.6)	16(50.0)	
対象とする血栓部位の側副血行路の有無	例数	31	32	p=0.572 1)
	無	7(22.6)	10(31.3)	
	有	24(77.4)	22(68.8)	

()各投与群内における構成比率%

#：()各投与群内における肝硬変の有無が有の症例における構成比率%

##：()各投与群内における併用制限薬の有無が有の症例における構成比率%

$：中央測定値に基づいて算出

*：p<0.15

1)：Fisherの直接確率計算法

2)：2標本t検定

3)：2標本Wilcoxon検定

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.2-2 を引用）

表 2.7.6.1-8　スクリーニング期の AT-III 活性値（中央測定値/院内測定値の比較）(SAS)

	中央測定値#			院内測定値			差分$		
	NPB-06群	プラセボ群	合計	NPB-06群	プラセボ群	合計	NPB-06群	プラセボ群	合計
例数	31	35	66	31	35	66	31	35	66
平均値±標準偏差	55.1±11.3	54.6±11.3	54.8±11.2	55.5±12.0	56.7±9.5	56.1±10.7	-0.4±6.1	-2.1±7.1	-1.3±6.7
中央値	55.0	55.0	55.0	56.0	58.0	58.0	-1.0	-2.0	-1.0
最小値～最大値	28～76	32～76	28～76	24～70	38～69	24～70	-10～17	-20～12	-20～17

#：スクリーニング時のAT-III活性値の院内測定値のある症例の中央測定値

$：AT-IIIの活性値の中央測定値-院内測定値

単位：%

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.2-3 を引用）

2.7.6.1.2.2 有効性の解析

(1) 主要評価項目

対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）の結果を表 2.7.6.1-9（FAS）及び図 2.7.6.1-2（FAS）、並びに表 2.7.6.1-10（PPS）及び 図 2.7.6.1-3（PPS）に示した。

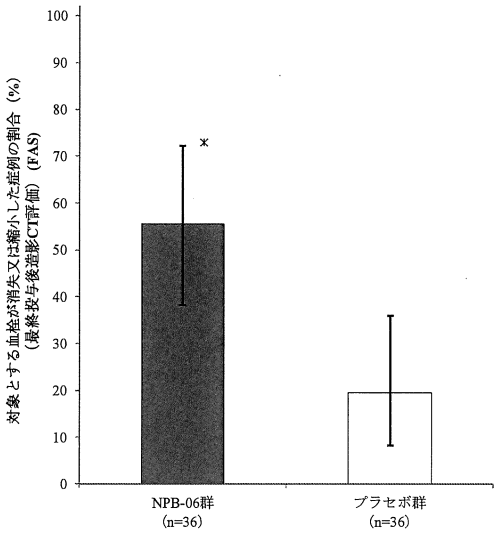
対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（95%信頼区間）（FAS）は、NPB-06 群 55.6［38.1, 72.1］%（20/36 例）、プラセボ群 19.4［8.2, 36.0］%（7/36 例）、投与群間の差（95%信頼区間）は 36.1［12.0, 57.1］%であり、NPB-06 群はプラセボ群よりも有意に高値を示した（Fisher の直接確率計算法：p=0.003）。PPS においても同様の成績であった。以上の結果から、主要評価項目に関して NPB-06 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

表 2.7.6.1-9 対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（FAS）

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

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

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



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

図 2.7.6.1-2 対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）（FAS）

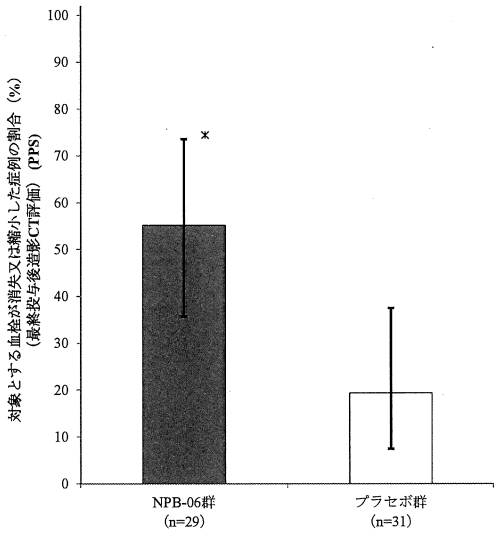
（資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 図 11.4-1 を引用）

表 2.7.6.1-10　対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（PPS）

投与群	対象とする血栓が消失又は縮小した例数/評価対象例数	対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（%）[95%信頼区間]#	対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合の差（%）[95%信頼区間]$	検定
NPB-06群	16/29	55.2[35.7,73.6]	35.8[10.0,57.4]	p=0.006*
プラセボ群	6/31	19.4[7.5,37.5]		

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

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.4-2 を引用）



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

図 2.7.6.1-3　対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）（PPS）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　図 11.4-2 を引用）

(2) 副次評価項目

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

対象とする血栓が消失した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）を表 2.7.6.1-11 に示した。

対象とする血栓が消失した症例の割合（95%信頼区間）は、NPB-06 群 16.7［6.4, 32.8］%（6/36 例）、プラセボ群 5.6［0.7, 18.7］%（2/36 例）、投与群間の差（95%信頼区間）は 11.1［-13.3, 34.6］%であり、投与群間に有意な差はみられなかったが（Fisher の直接確率計算法：p=0.260）、NPB-06 群はプラセボ群よりも高い傾向が認められた。

PPS においても同様の成績であった。

表 2.7.6.1-11 対象とする血栓が消失又した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）(FAS)

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

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

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

2) 門脈血栓が消失又は縮小した症例の割合

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

複数存在する門脈血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）を表 2.7.6.1-12 に示した。

実施医療機関における評価実施者の評価では、その他の門脈血栓として複数存在する症例は 8 例（NPB-06 群 4 例、プラセボ群 4 例）であったが、CT 画像評価委員会において、4 例（NPB-06 群 2 例、プラセボ群 2 例）が、対象とする血栓とその他の血栓がつながっており 1 つの血栓であると判定された。複数存在する門脈血栓が消失又は縮小した症例の割合は、NPB-06 群では 0%（0/2 例）、プラセボ群では 0%（0/2 例）であった。

PPS においても同様の成績であった。

表 2.7.6.1-12 複数存在する門脈血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）(FAS)

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

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

② 対象とする血栓（体積）が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）

対象とする血栓（体積）が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）を表 2.7.6.1-13 に示した。

対象とする血栓（体積）が消失又は縮小した症例の割合（95%信頼区間）は、NPB-06 群 47.2［30.4, 64.5］%（17/36 例）、プラセボ群 16.7［6.4, 32.8］%（6/36 例）、投与群間の差（95%信頼区間）は 30.6［6.3, 52.2］%であり、NPB-06 群はプラセボ群よりも有意に高値を示した（Fisher の直接確率計算法：p=0.010）。

PPS においても同様の成績であった。

表 2.7.6.1-13 対象とする血栓（体積）が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）（FAS）

投与群	対象とする血栓（体積）が消失又は縮小した例数/評価対象例数	対象とする血栓（体積）が消失又は縮小した症例の割合（%）[95%信頼区間]#	対象とする血栓（体積）が消失又は縮小した症例の割合の差（%）[95%信頼区間]$	検定
NPB-06群	17/36	47.2[30.4,64.5]	30.6[6.3,52.2]	p=0.010*
プラセボ群	6/36	16.7[6.4,32.8]		

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

（資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 表 11.4-7 を引用）

③ 対象とする血栓（長さ）が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）

対象とする血栓（長さ）が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）を表 2.7.6.1-14 に示した。

対象とする血栓（長さ）が消失又は縮小した症例の割合（95%信頼区間）は、NPB-06 群 30.6［16.3, 48.1］%（11/36 例）、プラセボ群 16.7［6.4, 32.8］%（6/36 例）、投与群間の差（95%信頼区間）は 13.9［-10.5, 37.1］%であり、投与群間に有意な差はみられなかったが（Fisher の直接確率計算法：p=0.266）、NPB-06 群はプラセボ群よりも高い傾向が認められた。

PPS においても同様の成績であった。

表 2.7.6.1-14 対象とする血栓（長さ）が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）（FAS）

投与群	対象とする血栓（長さ）が消失又は縮小した例数/評価対象例数	対象とする血栓（長さ）が消失又は縮小した症例の割合（%）[95%信頼区間]#	対象とする血栓（長さ）が消失又は縮小した症例の割合の差（%）[95%信頼区間]$	検定
NPB-06群	11/36	30.6[16.3,48.1]	13.9[-10.5,37.1]	p=0.266
プラセボ群	6/36	16.7[6.4,32.8]		

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

（資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 表 11.4-9 を引用）

④ 対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価：実施医療機関の評価担当者による評価）

対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価：実施医療機関の評価担当者による評価）を表 2.7.6.1-15 に示した。

対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合は、NPB-06 群では 44.4%（16/36 例）、プラセボ群では 13.9%（5/36 例）であり、NPB-06 群はプラセボ群よりも高値を示した。

PPS においても同様の成績であった。

表 2.7.6.1-15 対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価：実施医療機関の評価担当者による評価）（FAS）

投与群	対象とする血栓が消失又は縮小した例数 / 評価対象例数	対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（%）
NPB-06群	16/36	44.4
プラセボ群	5/36	13.9

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

⑤ 対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（治験薬初回投与後の造影 CT による評価）

対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（治験薬初回投与後の造影 CT による評価）を表 2.7.6.1-16 に示した。

対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（95%信頼区間）は、NPB-06 群 38.9［23.1, 56.5］%（14/36 例）、プラセボ群 19.4［8.2, 36.0］%（7/36 例）、投与群間の差（95%信頼区間）は 19.4［-5.0, 42.2］%であり、投与群間に有意な差はみられなかったが（Fisher の直接確率計算法：p=0.118）、NPB-06 群はプラセボ群よりも高い傾向が認められた。

PPS においても同様の成績であった。

表 2.7.6.1-16 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）（FAS）

投与群	対象とする血栓が消失又は縮小した例数/評価対象例数	対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（%）[95%信頼区間]#	対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合の差（%）[95%信頼区間]$	検定
NPB-06群	14/36	38.9[23.1,56.5]	19.4[-5.0,42.2]	p=0.118
プラセボ群	7/36	19.4[8.2,36.0]		

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

（資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 表 11.4-13 を引用）

3) 対象とする血栓の縮小率（各評価時点の造影 CT による評価）
対象とする血栓の造影 CT による断面積の縮小率（%）の推移を表 2.7.6.1-17、対象とする血栓の造影 CT による体積の縮小率（%）の推移を表 2.7.6.1-18、対象とする血栓の造影 CT による血管の走行に平行な長さの縮小率（%）の推移を表 2.7.6.1-19、対象とする血栓の造影 CT による血管内占有率の縮小率（%）の推移を表 2.7.6.1-20 に示した。

① 対象とする血栓の造影 CT による断面積の縮小率（%）の推移
評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では 21.40（7.74）［5.97, 36.84］（p=0.007）、「最終投与後」では 29.53（7.69）［14.18, 44.87］（p<0.001）であり、対象とする血栓の造影 CT による断面積の縮小率に関して NPB-06 群はプラセボ群よりも高値を示し有意な差を認めた。
PPS においても同様の成績であった。

② 対象とする血栓の造影 CT による体積の縮小率（%）の推移
評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では 29.54（9.06）［11.46, 47.61］（p=0.001）、「最終投与後」では 34.69（9.83）［15.06, 54.32］（p<0.001）であり、対象とする血栓の造影 CT による体積の縮小率に関して NPB-06 群はプラセボ群よりも高値を示し有意な差を認めた。
PPS においても同様の成績であった。

③ 対象とする血栓の造影 CT による血管の走行に平行な長さの縮小率（%）の推移
評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では 13.16（8.34）［-3.48, 29.81］（p=0.119）、「最終投与後」では 14.42（9.37）［-4.28, 33.12］（p=0.128）であり、対象とする血栓の造影 CT による血管の走行に平行な長さの縮小率に関して NPB-06 群はプラセボ群よりも高値を示した。
PPS においても同様の成績であった。

④ 対象とする血栓の造影 CT による血管内占有率の縮小率（%）の推移
評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では 19.00（8.79）［1.46, 36.54］（p=0.034）、「最終投与後」では 27.97（9.13）［9.75, 46.18］（p=0.003）であり、対象とする血栓の造影 CT による血管内占有率の縮小率（%）の推移に関して NPB-06 群はプラセボ群よりも高値を示し有意な差を認めた。
PPS においても同様の成績であった（ただし「初回投与 6～9 日目」では p=0.094 であった）。

表 2.7.6.1-17　対象とする血栓の造影 CT による断面積の縮小率（%）の推移（FAS）

解析対象集団：FAS

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

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

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

表 2.7.6.1-18　対象とする血栓の造影 CT による体積の縮小率（%）の推移（FAS）

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

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

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

表 2.7.6.1-19　対象とする血栓の造影 CT による血管の走行に平行な長さの縮小率（%）の推移（FAS）

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

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

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

表 2.7.6.1-20　対象とする血栓の造影 CT による血管内占有率の縮小率（%）の推移（FAS）

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

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

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

4) 対象とする血栓の各評価時点の推移

① 対象とする血栓の評価分類の推移（各評価時点の造影 CT による評価）

対象とする血栓の評価分類の推移（CT 画像評価委員による造影 CT 評価）を表 2.7.6.1-21 及び図 2.7.6.1-4 に示した。

CT 画像評価委員による、造影 CT の血栓の評価分類の推移に関して、「初回投与 6～9 日目」では NPB-06 群はプラセボ群よりも「消失」、「縮小」及び「やや縮小」のそれぞれの割合が高く、「不変」及び「悪化」の割合はプラセボ群で高かった。両投与群間の評価分類に有意な差異を認めた（2 標本 Wilcoxon 検定：p=0.003）。同様に「最終投与後」においても同様の割合を示す傾向にあり、両投与群間の評価分類に有意な差を認めた（同：p<0.001）。

PPS においても同様の成績であった。

表 2.7.6.1-21 対象とする血栓の評価分類の推移（CT 画像評価委員による造影 CT 評価）（FAS）

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

#：2標本Wilcoxon検定

*：p<0.05

()各評価対象例数における構成比率%

（資料番号5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01試験 表11.4-23を引用）

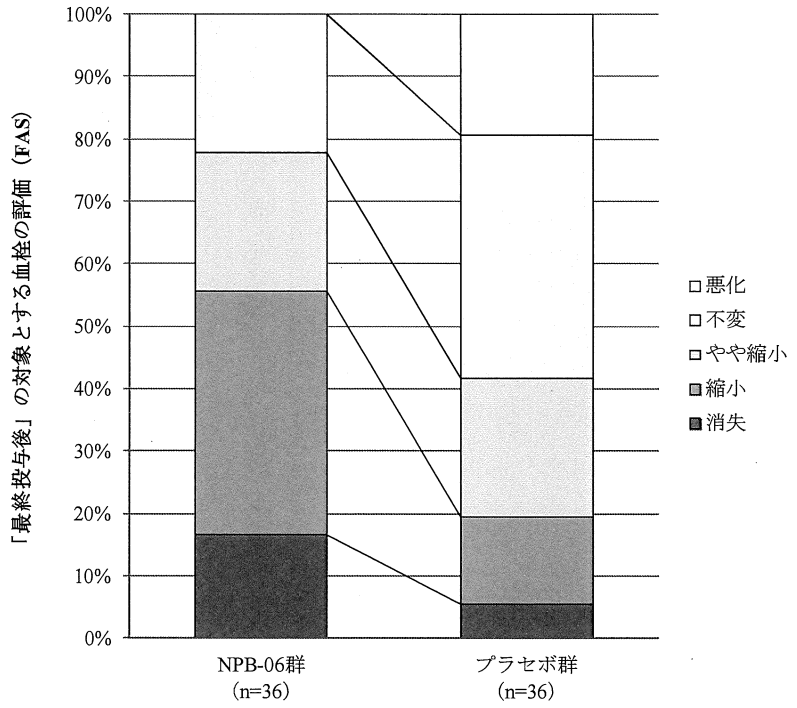


図 2.7.6.1-4　「最終投与後」の対象とする血栓の評価（FAS）

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

② 対象とする血栓の評価分類の推移（実施医療機関の評価担当者による造影 CT 評価）

対象とする血栓の評価分類の推移（実施医療機関の評価担当者による造影 CT 評価）を表 2.7.6.1-22 に示した。

実施医療機関の評価担当者による。造影 CT の血栓の評価分類の推移に関して、「初回投与 6～9 日目」では、NPB-06 群はプラセボ群よりも「消失」及び「縮小」のそれぞれの割合が高く、「やや縮小」、「不変」及び「悪化」の割合はプラセボ群で高かった。両投与群間の評価分類に有意な差異を認めた（2 標本 Wilcoxon 検定：p=0.030）。同様に「最終投与後」においても同様の割合を示し、両投与群間の評価分類に有意な差を認めた（同：p=0.006）。

PPS においても同様の成績であった。

表 2.7.6.1-22　対象とする血栓の評価分類の推移（実施医療機関の評価担当者による造影 CT 評価）（FAS）

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

#：2標本Wilcoxon検定

*：p<0.05

()各評価対象例数における構成比率%

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.4-25 を引用）

③ 対象とする血栓の評価分類の推移（各評価時点の超音波ドプラによる評価）

対象とする血栓の評価分類の推移（超音波ドプラ評価）を表 2.7.6.1-23 に示した。

(i) 群間比較

「初回投与 3 日目」では、NPB-06 群はプラセボ群よりも「消失」、「縮小」及び「やや縮小」のそれぞれの割合は高く、「不変」及び「悪化」の割合はプラセボ群で高かった。

「初回投与 6～9 日目」では、NPB-06 群はプラセボ群よりも「消失」、及び「縮小」のそれぞれの割合は高く、「やや縮小、「不変」及び「悪化」の割合はプラセボ群で高かった。

「最終投与後」では、NPB-06 群はプラセボ群よりも「消失」、及び「縮小」のそれぞれの割合は高く、「不変」及び「悪化」の割合はプラセボ群で高かった。

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

PPS においても同様の成績であった。

(ii) 群内比較

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

「最終投与後」でも、「消失」及び「縮小」の割合の上昇と、「やや縮小」、「不変」及び「悪化」の割合の低下を認めた。

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

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

表 2.7.6.1-23　対象とする血栓の評価分類の推移（超音波ドプラ評価）（FAS）

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

#：2標本Wilcoxon検定

$：1標本Wilcoxon検定

*：p<0.05

()各評価対象例数における構成比率%

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.4-27 を引用）

5) Child-Pugh スコアの改善

Child-Pugh スコア及び変化量の推移を表 2.7.6.1-24 に示した。

投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では 0.0（0.2）［-0.4, 0.3］(p=0.828)、「最終投与後」では 0.0（0.2）［-0.3, 0.4］(p=0.814)、「投与後観察期 14 日目」では-0.1（0.2）［-0.5, 0.3］(p=0.557)、「投与後観察期 21 日目」では-0.1（0.2）［-0.6, 0.4］(p=0.635）であった。

Child-Pugh スコアの改善に関して、各評価時点において、投与群間に有意な差はみられなかった。

PPS においても同様の成績であった。

表 2.7.6.1-24　Child-Pugh スコア及び変化量の推移(FAS)

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

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

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

6) 臨床検査値の改善

① 総ビリルビン値及び変化量の推移(mg/dL)

総ビリルビン及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.6.1-25 に示した。

評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では 0.04（0.10）［-0.15, 0.24］(p=0.649)、「最終投与後」では-0.12（0.12）［-0.37, 0.12］(p=0.321)、「投与後観察期 14 日目」では-0.11 (0.13) [-0.36, 0.14] (p=0.379)、「投与後観察期 21 日目」では-0.12（0.12）［-0.36, 0.12］(p=0.328) であった。総ビリルビン値に関して、各評価時点において、投与群間に有意な差はみられなかった。

PPS においても同様の成績であった。

② アルブミン値及び変化量の推移(g/dL)

アルブミン検査値及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.6.1-26 に示した。

評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では 0.00（0.06）［-0.13, 0.12］(p=0.983)、「最終投与後」では-0.03（0.06）［-0.15, 0.10］(p=0.654)、「投与後観察期 14 日目」では 0.04 (0.07) [-0.09, 0.18] (p=0.526)、「投与後観察期 21 日目」では-0.01（0.07）［-0.15, 0.13］(p=0.870) であった。アルブミン値に関して、各評価時点において、投与群間に有意な差はみられなかった。

PPS においても同様の成績であった。

③ プロトロンビン時間及び変化量の推移

(i) PT（秒）及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.6.1-27 に示した。

評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では 0.63（0.71）［-0.78, 2.05］(p=0.374)、「最終投与後」では 0.38（0.77）［-1.16, 1.92］(p=0.623)、「投与後観察期 14 日目」では 0.32 (0.76) [-1.20, 1.85] (p=0.672)、「投与後観察期 21 日目」では 1.12（1.20）［-1.27, 3.50］(p=0.353) であった。

PT（秒）に関して、各評価時点において、投与群間に有意な差はみられなかった。

PPS においても同様の成績であった。

(ii) PT（活性値）（%）及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.6.1-28 に示した。

評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では-2.1（2.0）［-6.1, 1.8］(p=0.282)、「最終投与後」では-1.3（2.1）［-5.5, 3.0］(p=0.551)、「投与後観察期 14 日目」では-0.4（2.2）［-4.7, 3.9］(p=0.847)、「投与後観察期 21 日目」では-0.7（2.3）［-5.2, 3.8］(p=0.770) であった。

PT (活性値) に関して、各評価時点において、投与群間に有意な差はみられなかった。

PPS においても同様の成績であった。

（iii）PT（国際標準比）及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.6.1-29 に示した。

評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では 0.057（0.063）［-0.068, 0.182］（p=0.367）、「最終投与後」では 0.035（0.069）［-0.102, 0.171］（p=0.614）、「投与後観察期 14 日目」では 0.030（0.068）［-0.105, 0.165］（p=0.661）、「投与後観察期 21 日目」では 0.100（0.106）［-0.111, 0.311］（p=0.349）であった。

PT（国際標準比）に関して、各評価時点において、投与群間に有意な差はみられなかった。

PPS においても同様の成績であった。

④ FDP 値及び変化量の推移(μg/mL)

FDP 及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.6.1-30 に示した。

評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では-8.9（1.8）［-12.6, -5.2］（p<0.001）、「最終投与後」では-9.1（1.9）［-13.0, -5.2］（p<0.001）、「投与後観察期 14 日目」では-8.9（2.0）［-13.0, -4.8］（p<0.001）、「投与後観察期 21 日目」では-6.4（2.1）［-10.5, -2.3］（p=0.002）であった。

FDP に関して、各評価時点において、NPB-06 群はプラセボ群との比較で有意な減少を示し、治験薬投与後観察期 21 日目においてもその効果は持続していた。

PPS においても同様の成績であった。

⑤ D-ダイマー値及び変化量の推移(μg/mL)

D-ダイマー及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.6.1-31 に示した。

評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では-2.876（0.673）［-4.218, -1.534］（p<0.001）、「最終投与後」では-3.083（0.755）［-4.589, -1.576］（p<0.001）、「投与後観察期 14 日目」では-3.000（0.756）［-4.509, -1.492］（p<0.001）、「投与後観察期 21 日目」では-2.361（0.749）［-3.855, -0.867］（p=0.002）であった。

D-ダイマーに関して、各評価時点において、NPB-06 群はプラセボ群との比較で有意な減少を示し、治験薬投与後観察期 21 日目においてもその効果は持続していた。

PPS においても同様の成績であった。

⑥ アンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）及び変化量の推移(%)

AT-Ⅲ及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.6.1-32 に示した。

評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では 47.4（3.2）［41.0, 53.8］（p<0.001）、「最終投与後」では 57.3（3.8）［49.6, 64.9］（p<0.001）、「投与後観察期 14 日目」では 35.3（4.3）［26.6, 44.0］（p<0.001）、「投与後観察期 21 日目」では 28.7（5.1）［18.6, 38.8］（p<0.001）であった。

AT-III に関して、各評価時点において、NPB-06 群はプラセボ群との比較で有意な増加を示し、治験薬投与後観察期 21 日目においてもその効果は持続していた。

PPS においても同様の成績であった。

⑦ トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体（TAT）及び変化量の推移(ng/mL)

TAT 及び変化量の推移の検査値及び変化量の推移を表 2.7.6.1-33 に示した。

評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では-1.69（0.90）［-3.48, 0.10］（p=0.063）、「最終投与後」では-4.43（2.13）［-8.68, -0.18］（p=0.041）、「投与後観察期 14 日目」では-5.02（2.09）［-9.19, -0.84］（p=0.019）、「投与後観察期 21 日目」では-3.55（1.98）［-7.49, 0.40］（p=0.077）であった。

TAT に関して、「最終投与後」及び「投与後観察期 14 日目」の各評価時点において、NPB-06 群はプラセボ群との比較で有意な減少を示し、治験薬投与後観察期 14 日目においてもその効果は持続していた。

PPS においても同様の成績であった。

表 2.7.6.1-25　総ビリルビン検査値及び変化量の推移(FAS)

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

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

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

表 2.7.6.1-26　アルブミン検査値及び変化量の推移(FAS)

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

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

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 11.4-33 を引用）

表 2.7.6.1-27　プロトロンビン時間検査値及び変化量の推移（PT（秒））（FAS）

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

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

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

表 2.7.6.1-28　プロトロンビン時間検査値及び変化量の推移（PT（活性値）（%））（FAS）

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

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

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

表 2.7.6.1-29　プロトロンビン時間検査値及び変化量の推移（PT（国際標準比））（FAS）

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

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

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

表 2.7.6.1-30　FDP 検査値及び変化量の推移(FAS)

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

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

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

表 2.7.6.1-31　D-ダイマー検査値及び変化量の推移(FAS)

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

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

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

表 2.7.6.1-32　アンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）検査値及び変化量の推移(FAS)

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

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

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

表 2.7.6.1-33　トロンビン・アンチトロンビンIII複合体（TAT）検査値及び変化量の推移(FAS)

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

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

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

2.7.6.1.2.3 安全性の解析

2.7.6.1.2.3.1 有害事象

(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 2.7.6.1-34 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）。

本治験において死亡例は認めなかった。重篤な有害事象発現率は、NPB-06 群では 13.9%（5/36 例）、プラセボ群では 8.3%（3/36 例）であった。NPB-06 群で認められた重篤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。

表 2.7.6.1-34　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 2.7.6.1-35、いずれかの群で 5%以上の発現がみられた有害事象を表 2.7.6.1-36 に示した。

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 2.7.6.1-35　有害事象の発現頻度（SAS）

		NPB-06群				プラセボ群			
治験薬投与日数		合計	5日間投与	10日間投与	15日間投与	合計	5日間投与	10日間投与	15日間投与
評価対象例数		36	19	5	12	36	24	2	10
有害事象発現例数		27	14	4	9	22	16	2	4
有害事象発現率（%）		75.0	73.7	80.0	75.0	61.1	66.7	100.0	40.0
有害事象器官別大分類		治験薬投与日数				治験薬投与日数			
	基本語	合計	5日間投与	10日間投与	15日間投与	合計	5日間投与	10日間投与	15日間投与
感染症および寄生虫症		6(16.7)	4(21.1)	1(20.0)	1(8.3)	4(11.1)	3(12.5)	0	1(10.0)
	菌血症	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	膀胱炎	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(10.0)
	胃腸炎	2(5.6)	2(10.5)	0	0	0	0	0	0
	鼻咽頭炎	2(5.6)	1(5.3)	0	1(8.3)	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	偽膜性大腸炎	1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
	敗血症	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	尿路感染	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	細菌性腹膜炎	1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		2(5.6)	0	0	2(16.7)	2(5.6)	1(4.2)	0	1(10.0)
	肝細胞癌	2(5.6)	0	0	2(16.7)	2(5.6)	1(4.2)	0	1(10.0)
血液およびリンパ系障害		2(5.6)	2(10.5)	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	貧血	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	凝固因子異常	2(5.6)	2(10.5)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害		4(11.1)	0	1(20.0)	3(25.0)	4(11.1)	3(12.5)	1(50.0)	0
	低アルブミン血症	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	低血糖	3(8.3)	0	1(20.0)	2(16.7)	2(5.6)	2(8.3)	0	0
	低カリウム血症	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(50.0)	0
	食欲減退	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
精神障害		2(5.6)	0	0	2(16.7)	0	0	0	0
	不安	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	不快気分	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
神経系障害		2(5.6)	0	1(20.0)	1(8.3)	2(5.6)	2(8.3)	0	0
	頭痛	1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
	肝性脳症	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	傾眠	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	咬舌	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
血管障害		1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
	四肢静脈血栓症	1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2(5.6)	1(5.3)	0	1(8.3)	1(2.8)	0	0	1(10.0)
	咳嗽	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	呼吸困難	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	鼻出血	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(10.0)
胃腸障害		9(25.0)	3(15.8)	2(40.0)	4(33.3)	7(19.4)	6(25.0)	1(50.0)	0
	下腹部痛	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	腹水	1(2.8)	1(5.3)	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	便秘	1(2.8)	0	0	1(8.3)	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	下痢	3(8.3)	1(5.3)	1(20.0)	1(8.3)	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	変色便	1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
	胃腸出血	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	痔核	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(50.0)	0
	悪心	2(5.6)	0	1(20.0)	1(8.3)	3(8.3)	3(12.5)	0	0
	歯痛	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	胃静脈瘤	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害		2(5.6)	1(5.3)	0	1(8.3)	2(5.6)	2(8.3)	0	0
	肝硬変	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	門脈血栓症	1(2.8)	1(5.3)	0	0	2(5.6)	2(8.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害		5(13.9)	3(15.8)	1(20.0)	1(8.3)	4(11.1)	3(12.5)	0	1(10.0)
	湿疹	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	紅斑	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	皮下出血	1(2.8)	0	1(20.0)	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	そう痒症	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	紫斑	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	発疹	2(5.6)	1(5.3)	0	1(8.3)	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	皮膚剥脱	1(2.8)	1(5.3)	0	0	1(2.8)	0	0	1(10.0)
	中毒性皮疹	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害		1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	側腹部痛	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害		1(2.8)	0	0	1(8.3)	1(2.8)	0	0	1(10.0)
	血尿	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	腎機能障害	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		6(16.7)	4(21.1)	0	2(16.7)	8(22.2)	6(25.0)	0	2(20.0)
	注射部位内出血	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	注射部位皮膚炎	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	注射部位炎症	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	発熱	1(2.8)	0	0	1(8.3)	8(22.2)	6(25.0)	0	2(20.0)
	口渇	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	穿刺部位腫脹	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
臨床検査		5(13.9)	2(10.5)	1(20.0)	2(16.7)	4(11.1)	3(12.5)	1(50.0)	0
	アンモニア増加	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	血中アルブミン減少	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	好酸球数増加	2(5.6)	0	0	2(16.7)	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	尿中血陽性	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(50.0)	0
	国際標準比増加	1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
	体重増加	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	白血球数減少	0	0	0	0	2(5.6)	2(8.3)	0	0
	尿中ウロビリノーゲン増加	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		3(8.3)	1(5.3)	0	2(16.7)	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	異物誤嚥	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	処置による低血圧	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	爪損傷	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	ストーマ部出血	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0

0各投与群内における構成比率%

MedDRA/J（Ver. 19.0）

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

表 2.7.6.1-36　いずれかの群で 5%以上の発現がみられた有害事象（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		27	22
有害事象発現率（%）		75.0	61.1
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%）
感染症および寄生虫症			
	胃腸炎	2(5.6)	0
	鼻咽頭炎	2(5.6)	1(2.8)
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	2(5.6)	2(5.6)
血液およびリンパ系障害			
	凝固因子異常	2(5.6)	0
代謝および栄養障害			
	低血糖	3(8.3)	2(5.6)
胃腸障害			
	下痢	3(8.3)	1(2.8)
	悪心	2(5.6)	3(8.3)
肝胆道系障害			
	門脈血栓症	1(2.8)	2(5.6)
皮膚および皮下組織障害			
	発疹	2(5.6)	1(2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態			
	発熱	1(2.8)	8(22.2)
臨床検査			
	好酸球数増加	2(5.6)	1(2.8)
	白血球数減少	0	2(5.6)

()各投与群内における構成比率%
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 12.2-4 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 2.7.6.1-37 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 2.7.6.1-37 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

有害事象の程度別の発現率を表 2.7.6.1-38 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。

これらの高度有害事象を発現した被験者は、いずれも治験薬投中止となった。また、四肢静脈血栓症及び門脈血栓症は、重篤な有害事象と判定された。高度有害事象のうち、因果関係が否定できない事象は NPB-06 群の悪心のみであった。当該被験者は、NPB-06 の投与開始後 4 日目に高度・非重篤な有害事象として悪心を発現し、20 日目には回復した。NPB-06 の投与は中止した。

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 2.7.6.1-38　有害事象の程度別の発現頻度（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)
	菌血症	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
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）

2) 副作用の発現状況：程度別

副作用の程度別の発現率を表 2.7.6.1-39 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 2.7.6.1-39 副作用の程度別の発現頻度（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 2.7.6.1-40 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 2.7.6.1-40　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	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

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　MedDRA/J（Ver. 19.0）　表 12.2-9 を引用）