(5)　有害事象の発現状況：背景因子別

有害事象及び副作用の背景因子別発現状況を表 2.7.6.1-41 及び表 2.7.6.1-42 に示した。

1)　有害事象の背景因子別発現状況：性別

性別の有害事象発現率は、NPB-06 群では、「男性」が 76.9%（20/26 例）、「女性」が 70.0%（7/10 例）であった。

同様に、プラセボ群においては 50.0%（10/20 例）、75.0%（12/16 例）であった。

性別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「男性」が 19.2%（5/26 例）、「女性」が 30.0%（3/10 例）であった。

同様に、プラセボ群においては 15.0%（3/20 例）、25.0%（4/16 例）であった。

2)　有害事象の背景因子別発現状況：年齢別

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

同様に、プラセボ群においては 66.7%（6/9/例）、59.3%（16/27 例）であった。

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

同様に、プラセボ群においては 22.2%（2/9 例）、18.5%（5/27/例）であった。

3)　有害事象の背景因子別発現状況：体重別

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

同様に、プラセボ群においては 80.0%（4/5 例）、58.1%（18/31 例）であった。

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

同様に、プラセボ群においては 20.0%（1/5 例）、19.4%（6/31/例）であった。

4)　有害事象の背景因子別発現状況：既往歴の有無別

既往歴の有無別の有害事象発現率は、NPB-06 群においては「無」が 33.3%（1/3 例）、「有」は 78.8%（26/33 例）であった。

同様に、プラセボ群においては 57.1%（4/7 例）、62.1%（18/29 例）であった。

既往歴の有無別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「有」が 24.2%（8/33 例）であった。

同様に、プラセボ群においては「無」が 28.6%（2/7 例）、「有」が 17.2%（5/29 例）であった。

5) 有害事象の背景因子別発現状況：6ヶ月以内の脾臓摘出術の有無別

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

同様に、プラセボ群においては「無」が61.1%（22/36例）であった。

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

同様に、プラセボ群においては「無」が19.4%（7/36例）であった。

6) 有害事象の背景因子別発現状況：初回投与前のAT-Ⅲ活性値別

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

同様に、プラセボ群においては66.7%（10/15例）、57.1%（12/21例）であった。

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

同様に、プラセボ群においては33.3%（5/15例）、9.5%（2/21例）であった。

7) 有害事象の背景因子別発現状況：門脈血栓の原因疾患、手技別

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

同様に、プラセボ群においては62.5%（20/32例）、50.0%（1/2例）、50.0%（1/2例）であった。

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

同様に、プラセボ群においては「肝硬変」が21.9%（7/32例）であった。

8) 有害事象の背景因子別発現状況：肝硬変の有無別

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

同様に、プラセボ群においては「有」が61.1%（22/36例）であった。

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

同様に、プラセボ群においては「有」が19.4%（7/36例）であった。

9) 有害事象の背景因子別発現状況：胃・食道静脈瘤の有無別

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

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

10) 有害事象の背景因子別発現状況：肝細胞癌の有無別

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

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

11) 有害事象の背景因子別発現状況：門脈圧亢進症の有無別

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

門脈圧亢進症の有無別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「有」が 22.9%（8/35 例）であった。
同様に、プラセボ群においては「有」が 21.2%（7/33 例）であった。

12) 有害事象の背景因子別発現状況：抗凝固薬併用の有無別

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

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

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

初回投与 1 日目（投与前）の Child-Pugh 分類別の有害事象発現率は、NPB-06 群においては「Grade A」が 83.3%（5/6/例）、「Grade B」が 65.2%（15/23 例）、「Grade C」が 100.0%

（7/7 例）であった。
同様に、プラセボ群においては 50.0%（3/6 例）、54.2%（13/24 例）、100.0%（6/6/例）であった。

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

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

初回投与前の対象とする血栓の血管内占有率別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「50%未満」が 30.8%（4/13 例）、「50%以上 75%未満」が 12.5%（2/16 例）、「75%以上」が 33.3%（2/6 例）であった。
同様に、プラセボ群においては 28.6%（2/7 例）、16.7%（3/18 例）、20.0%（2/10 例）であった。

表 2.7.6.1-41　被験者背景別有害事象（SAS）

		NPB-06群				プラセボ群			
		合計	5日間投与	10日間投与	15日間投与	合計	5日間投与	10日間投与	15日間投与
被験者背景因子	区分	発現例数/症例数（%）				発現例数/症例数（%）			
評価対象例数		36	19	5	12	36	24	2	10
性別	男	20/26(76.9)	11/14(78.6)	3/3(100.0)	6/9(66.7)	10/20(50.0)	7/13(53.8)	2/2(100.0)	1/5(20.0)
	女	7/10(70.0)	3/5(60.0)	1/2(50.0)	3/3(100.0)	12/16(75.0)	9/11(81.8)	0	3/5(60.0)
年齢	65歳未満	9/13(69.2)	5/8(62.5)	1/1(100.0)	3/4(75.0)	6/9(66.7)	5/7(71.4)	1/1(100.0)	0/1(0.0)
	65歳以上	18/23(78.3)	9/11(81.8)	3/4(75.0)	6/8(75.0)	16/27(59.3)	11/17(64.7)	1/1(100.0)	4/9(44.4)
体重	50kg未満	3/5(60.0)	2/3(66.7)	0/1(0.0)	1/1(100.0)	4/5(80.0)	3/3(100.0)	0	1/2(50.0)
	50kg以上	24/31(77.4)	12/16(75.0)	4/4(100.0)	8/11(72.7)	18/31(58.1)	13/21(61.9)	2/2(100.0)	3/8(37.5)
既往歴の有無	無	1/3(33.3)	1/3(33.3)	0	0	4/7(57.1)	3/4(75.0)	1/1(100.0)	0/2(0.0)
	有	26/33(78.8)	13/16(81.3)	4/5(80.0)	9/12(75.0)	18/29(62.1)	13/20(65.0)	1/1(100.0)	4/8(50.0)
6ヶ月以内の脾臓摘出術の有無	無	27/36(75.0)	14/19(73.7)	4/5(80.0)	9/12(75.0)	22/36(61.1)	16/24(66.7)	2/2(100.0)	4/10(40.0)
	有	0	0	0	0	0	0	0	0
初回投与前のAT-Ⅲ活性値	50%未満	11/12(91.7)	3/4(75.0)	4/4(100.0)	4/4(100.0)	10/15(66.7)	6/10(60.0)	2/2(100.0)	2/3(66.7)
	50%以上	16/24(66.7)	11/15(73.3)	0/1(0.0)	5/8(62.5)	12/21(57.1)	10/14(71.4)	0	2/7(28.6)
門脈血栓の原因疾患、手技	肝硬変	18/24(75.0)	10/14(71.4)	2/2(100.0)	6/8(75.0)	20/32(62.5)	15/21(71.4)	1/1(100.0)	4/10(40.0)
	胃・食道静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0
	門脈圧亢進症	1/3(33.3)	1/2(50.0)	0	0/1(0.0)	1/2(50.0)	1/2(50.0)	0	0
	その他	8/9(88.9)	3/3(100.0)	2/3(66.7)	3/3(100.0)	1/2(50.0)	0/1(0.0)	1/1(100.0)	0
肝硬変の有無	無	2/2(100.0)	1/1(100.0)	1/1(100.0)	0	0	0	0	0
	有	25/34(73.5)	13/18(72.2)	3/4(75.0)	9/12(75.0)	22/36(61.1)	16/24(66.7)	2/2(100.0)	4/10(40.0)
	C型肝炎	9/13(69.2)	2/4(50.0)	2/3(66.7)	5/6(83.3)	9/13(69.2)	7/10(70.0)	1/1(100.0)	1/2(50.0)
	B型肝炎	6/6(100.0)	3/3(100.0)	0	3/3(100.0)	4/5(80.0)	4/5(80.0)	0	0
	アルコール性肝炎	8/11(72.7)	7/9(77.8)	0	1/2(50.0)	2/6(33.3)	1/3(33.3)	0	1/3(33.3)
	その他	2/4(50.0)	1/2(50.0)	1/1(100.0)	0/1(0.0)	7/12(58.3)	4/6(66.7)	1/1(100.0)	2/5(40.0)
胃・食道静脈瘤の有無	無	7/8(87.5)	2/2(100.0)	1/1(100.0)	4/5(80.0)	7/12(58.3)	4/7(57.1)	1/1(100.0)	2/4(50.0)
	有	20/28(71.4)	12/17(70.6)	3/4(75.0)	5/7(71.4)	15/24(62.5)	12/17(70.6)	1/1(100.0)	2/6(33.3)
肝細胞癌の有無	無	19/27(70.4)	13/18(72.2)	2/2(100.0)	4/7(57.1)	18/30(60.0)	14/21(66.7)	2/2(100.0)	2/7(28.6)
	有	8/9(88.9)	1/1(100.0)	2/3(66.7)	5/5(100.0)	4/6(66.7)	2/3(66.7)	0	2/3(66.7)
門脈圧亢進症の有無	無	1/1(100.0)	0	1/1(100.0)	0	1/3(33.3)	0/2(0.0)	0	1/1(100.0)
	有	26/35(74.3)	14/19(73.7)	3/4(75.0)	9/12(75.0)	21/33(63.6)	16/22(72.7)	2/2(100.0)	3/9(33.3)
抗凝固薬併用の有無	無	20/29(69.0)	12/17(70.6)	2/3(66.7)	6/9(66.7)	14/26(53.8)	10/16(62.5)	2/2(100.0)	2/8(25.0)
	有	7/7(100.0)	2/2(100.0)	2/2(100.0)	3/3(100.0)	8/10(80.0)	6/8(75.0)	0	2/2(100.0)
	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬	4/4(100.0)	1/1(100.0)	1/1(100.0)	2/2(100.0)	6/8(75.0)	5/7(71.4)	0	1/1(100.0)
	第Xa因子阻害薬（経口）	1/1(100.0)	1/1(100.0)	0	0	0	0	0	0
	抗血小板薬（経口）	2/2(100.0)	0	1/1(100.0)	1/1(100.0)	2/2(100.0)	1/1(100.0)	0	1/1(100.0)
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0
初回投与1日目（投与前）のChild-Pugh分類	Grade A	5/6(83.3)	2/3(66.7)	0	3/3(100.0)	3/6(50.0)	2/3(66.7)	0	1/3(33.3)
	Grade B	15/23(65.2)	8/12(66.7)	2/3(66.7)	5/8(62.5)	13/24(54.2)	10/17(58.8)	2/2(100.0)	1/5(20.0)
	Grade C	7/7(100.0)	4/4(100.0)	2/2(100.0)	1/1(100.0)	6/6(100.0)	4/4(100.0)	0	2/2(100.0)
初回投与前の対象とする血栓の血管内占有率	50%未満	9/13(69.2)	4/8(50.0)	3/3(100.0)	2/2(100.0)	4/7(57.1)	2/4(50.0)	2/2(100.0)	0/1(0.0)
	50%以上75%未満	11/16(68.8)	6/7(85.7)	0/1(0.0)	5/8(62.5)	11/18(61.1)	8/11(72.7)	0	3/7(42.9)
	75%以上	6/6(100.0)	4/4(100.0)	0	2/2(100.0)	6/10(60.0)	5/8(62.5)	0	1/2(50.0)

0各背景因子内における構成比率%

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

表 2.7.6.1-42　被験者背景別副作用（SAS）

		NPB-06群				プラセボ群			
		合計	5日間投与	10日間投与	15日間投与	合計	5日間投与	10日間投与	15日間投与
被験者背景因子	区分	発現例数/症例数（%）				発現例数/症例数（%）			
評価対象例数		36	19	5	12	36	24	2	10
性別	男	5/26(19.2)	2/14(14.3)	1/3(33.3)	2/9(22.2)	3/20(15.0)	2/13(15.4)	1/2(50.0)	0/5(0.0)
	女	3/10(30.0)	0/5(0.0)	1/2(50.0)	2/3(66.7)	4/16(25.0)	3/11(27.3)	0	1/5(20.0)
年齢	65歳未満	4/13(30.8)	1/8(12.5)	1/1(100.0)	2/4(50.0)	2/9(22.2)	1/7(14.3)	1/1(100.0)	0/1(0.0)
	65歳以上	4/23(17.4)	1/11(9.1)	1/4(25.0)	2/8(25.0)	5/27(18.5)	4/17(23.5)	0/1(0.0)	1/9(11.1)
体重	50kg未満	1/5(20.0)	0/3(0.0)	0/1(0.0)	1/1(100.0)	1/5(20.0)	1/3(33.3)	0	0/2(0.0)
	50kg以上	7/31(22.6)	2/16(12.5)	2/4(50.0)	3/11(27.3)	6/31(19.4)	4/21(19.0)	1/2(50.0)	1/8(12.5)
既往歴の有無	無	0/3(0.0)	0/3(0.0)	0	0	2/7(28.6)	1/4(25.0)	1/1(100.0)	0/2(0.0)
	有	8/33(24.2)	2/16(12.5)	2/5(40.0)	4/12(33.3)	5/29(17.2)	4/20(20.0)	0/1(0.0)	1/8(12.5)
6ヶ月以内の脾臓摘出術の有無	無	8/36(22.2)	2/19(10.5)	2/5(40.0)	4/12(33.3)	7/36(19.4)	5/24(20.8)	1/2(50.0)	1/10(10.0)
	有	0	0	0	0	0	0	0	0
初回投与前のAT-Ⅲ活性値	50%未満	4/12(33.3)	0/4(0.0)	2/4(50.0)	2/4(50.0)	5/15(33.3)	3/10(30.0)	1/2(50.0)	1/3(33.3)
	50%以上	4/24(16.7)	2/15(13.3)	0/1(0.0)	2/8(25.0)	2/21(9.5)	2/14(14.3)	0	0/7(0.0)
門脈血栓の原因疾患、手技	肝硬変	4/24(16.7)	1/14(7.1)	1/2(50.0)	2/8(25.0)	7/32(21.9)	5/21(23.8)	1/1(100.0)	1/10(10.0)
	胃・食道静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0
	門脈圧亢進症	1/3(33.3)	1/2(50.0)	0	0/1(0.0)	0/2(0.0)	0/2(0.0)	0	0
	その他	3/9(33.3)	0/3(0.0)	1/3(33.3)	2/3(66.7)	0/2(0.0)	0/1(0.0)	0/1(0.0)	0
肝硬変の有無	無	0/2(0.0)	0/1(0.0)	0/1(0.0)	0	0	0	0	0
	有	8/34(23.5)	2/18(11.1)	2/4(50.0)	4/12(33.3)	7/36(19.4)	5/24(20.8)	1/2(50.0)	1/10(10.0)
	C型肝炎	5/13(38.5)	1/4(25.0)	1/3(33.3)	3/6(50.0)	3/13(23.1)	2/10(20.0)	1/1(100.0)	0/2(0.0)
	B型肝炎	1/6(16.7)	0/3(0.0)	0	1/3(33.3)	2/5(40.0)	2/5(40.0)	0	0
	アルコール性肝炎	1/11(9.1)	1/9(11.1)	0	0/2(0.0)	0/6(0.0)	0/3(0.0)	0	0/3(0.0)
	その他	1/4(25.0)	0/2(0.0)	1/1(100.0)	0/1(0.0)	2/12(16.7)	1/6(16.7)	0/1(0.0)	1/5(20.0)
胃・食道静脈瘤の有無	無	2/8(25.0)	0/2(0.0)	0/1(0.0)	2/5(40.0)	1/12(8.3)	0/7(0.0)	1/1(100.0)	0/4(0.0)
	有	6/28(21.4)	2/17(11.8)	2/4(50.0)	2/7(28.6)	6/24(25.0)	5/17(29.4)	0/1(0.0)	1/6(16.7)
肝細胞癌の有無	無	5/27(18.5)	2/18(11.1)	1/2(50.0)	2/7(28.6)	7/30(23.3)	5/21(23.8)	1/2(50.0)	1/7(14.3)
	有	3/9(33.3)	0/1(0.0)	1/3(33.3)	2/5(40.0)	0/6(0.0)	0/3(0.0)	0	0/3(0.0)
門脈圧亢進症の有無	無	0/1(0.0)	0	0/1(0.0)	0	0/3(0.0)	0/2(0.0)	0	0/1(0.0)
	有	8/35(22.9)	2/19(10.5)	2/4(50.0)	4/12(33.3)	7/33(21.2)	5/22(22.7)	1/2(50.0)	1/9(11.1)
抗凝固薬併用の有無	無	5/29(17.2)	1/17(5.9)	1/3(33.3)	3/9(33.3)	6/26(23.1)	4/16(25.0)	1/2(50.0)	1/8(12.5)
	有	3/7(42.9)	1/2(50.0)	1/2(50.0)	1/3(33.3)	1/10(10.0)	1/8(12.5)	0	0/2(0.0)
	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬	3/4(75.0)	1/1(100.0)	1/1(100.0)	1/2(50.0)	1/8(12.5)	1/7(14.3)	0	0/1(0.0)
	第Xa因子阻害薬（経口）	0/1(0.0)	0/1(0.0)	0	0	0	0	0	0
	抗血小板薬（経口）	0/2(0.0)	0	0/1(0.0)	0/1(0.0)	0/2(0.0)	0/1(0.0)	0	0/1(0.0)
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0
初回投与1日目（投与前）のChild-Pugh分類	Grade A	3/6(50.0)	1/3(33.3)	0	2/3(66.7)	0/6(0.0)	0/3(0.0)	0	0/3(0.0)
	Grade B	5/23(21.7)	1/12(8.3)	2/3(66.7)	2/8(25.0)	5/24(20.8)	4/17(23.5)	1/2(50.0)	0/5(0.0)
	Grade C	0/7(0.0)	0/4(0.0)	0/2(0.0)	0/1(0.0)	2/6(33.3)	1/4(25.0)	0	1/2(50.0)
初回投与前の対象とする血栓の血管内占有率	50%未満	4/13(30.8)	0/8(0.0)	2/3(66.7)	2/2(100.0)	2/7(28.6)	1/4(25.0)	1/2(50.0)	0/1(0.0)
	50%以上75%未満	2/16(12.5)	1/7(14.3)	0/1(0.0)	1/8(12.5)	3/18(16.7)	2/11(18.2)	0	1/7(14.3)
	75%以上	2/6(33.3)	1/4(25.0)	0	1/2(50.0)	2/10(20.0)	2/8(25.0)	0	0/2(0.0)

0各背景因子内における構成比率%

MedDRA/J（Ver. 19.0）　（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　表 12.2-11 を引用）

2.7.6.1.2.3.2 死亡

NPB-06-04/C-01 試験において、死亡例は認めなかった。

2.7.6.1.2.3.3 その他の重篤な有害事象

重篤度別の有害事象の内訳を表 2.7.6.1-43 に示した。

重篤な有害事象発現率は、NPB-06 群では 13.9%（5/36 例）、プラセボ群では 8.3%（3/36 例）であった。NPB-06 で認められた重篤な有害事象の内訳は、肝細胞癌が 5.6%（2/36 例）、菌血症、四肢静脈血栓症及び肝硬変が各 2.8%（1/36 例）であった。プラセボ群での内訳は、胃腸出血、門脈血栓症及び発熱が各 2.8%（1/36 例）であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬（NPB-06 又はプラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定され、重篤な副作用は認めなかった。

表 2.7.6.1-43　重篤度別の有害事象（SAS）

		NPB-06群			プラセボ群		
評価対象例数		36			36		
重篤度		重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
有害事象発現例数		5	22	27	3	19	22
有害事象発現率（%）		13.9	61.1	75.0	8.3	52.8	61.1
有害事象器官別大分類		重篤度			重篤度		
	基本語	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
感染症および寄生虫症		1(2.8)	5(13.9)	6(16.7)	0	4(11.1)	4(11.1)
	菌血症	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0
	膀胱炎	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)
	胃腸炎	0	2(5.6)	2(5.6)	0	0	0
	鼻咽頭炎	0	2(5.6)	2(5.6)	0	1(2.8)	1(2.8)
	偽膜性大腸炎	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	敗血症	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)
	尿路感染	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)
	細菌性腹膜炎	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		2(5.6)	0	2(5.6)	0	2(5.6)	2(5.6)
	肝細胞癌	2(5.6)	0	2(5.6)	0	2(5.6)	2(5.6)
血液およびリンパ系障害		0	2(5.6)	2(5.6)	0	1(2.8)	1(2.8)
	貧血	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)
	凝固因子異常	0	2(5.6)	2(5.6)	0	0	0
代謝および栄養障害		0	4(11.1)	4(11.1)	0	4(11.1)	4(11.1)
	低アルブミン血症	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)
	低血糖	0	3(8.3)	3(8.3)	0	2(5.6)	2(5.6)
	低カリウム血症	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)
	食欲減退	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
精神障害		0	2(5.6)	2(5.6)	0	0	0
	不安	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	不快気分	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
神経系障害		0	2(5.6)	2(5.6)	0	2(5.6)	2(5.6)
	頭痛	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	肝性脳症	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)
	傾眠	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	咬舌	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)
血管障害		1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0
	四肢静脈血栓症	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	2(5.6)	2(5.6)	0	1(2.8)	1(2.8)
	咳嗽	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	呼吸困難	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	鼻出血	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)
胃腸障害		0	9(25.0)	9(25.0)	1(2.8)	6(16.7)	7(19.4)
	下腹部痛	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	腹水	0	1(2.8)	1(2.8)	0	1(2.8)	1(2.8)
	便秘	0	1(2.8)	1(2.8)	0	1(2.8)	1(2.8)
	下痢	0	3(8.3)	3(8.3)	0	1(2.8)	1(2.8)
	変色便	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	胃腸出血	0	0	0	1(2.8)	0	1(2.8)
	痔核	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)
	悪心	0	2(5.6)	2(5.6)	0	3(8.3)	3(8.3)
	歯痛	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	胃静脈瘤	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
肝胆道系障害		1(2.8)	1(2.8)	2(5.6)	1(2.8)	1(2.8)	2(5.6)
	肝硬変	1(2.8)	0	1(2.8)	0	0	0
	門脈血栓症	0	1(2.8)	1(2.8)	1(2.8)	1(2.8)	2(5.6)
皮膚および皮下組織障害		0	5(13.9)	5(13.9)	0	4(11.1)	4(11.1)
	湿疹	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	紅斑	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	皮下出血	0	1(2.8)	1(2.8)	0	1(2.8)	1(2.8)
	そう痒症	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	紫斑	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	発疹	0	2(5.6)	2(5.6)	0	1(2.8)	1(2.8)
	皮膚剥脱	0	1(2.8)	1(2.8)	0	1(2.8)	1(2.8)
	中毒性皮疹	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)
筋骨格系および結合組織障害		0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	側腹部痛	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
腎および尿路障害		0	1(2.8)	1(2.8)	0	1(2.8)	1(2.8)
	血尿	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	腎機能障害	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		0	6(16.7)	6(16.7)	1(2.8)	7(19.4)	8(22.2)
	注射部位内出血	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	注射部位皮膚炎	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	注射部位炎症	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	発熱	0	1(2.8)	1(2.8)	1(2.8)	7(19.4)	8(22.2)
	口渇	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	穿刺部位腫脹	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
臨床検査		0	5(13.9)	5(13.9)	0	4(11.1)	4(11.1)
	アンモニア増加	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)
	血中アルブミン減少	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	好酸球数増加	0	2(5.6)	2(5.6)	0	1(2.8)	1(2.8)
	尿中血陽性	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)
	国際標準比増加	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	体重増加	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	白血球数減少	0	0	0	0	2(5.6)	2(5.6)
	尿中ウロビリノーゲン増加	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		0	3(8.3)	3(8.3)	0	1(2.8)	1(2.8)
	異物誤嚥	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	処置による低血圧	0	0	0	0	1(2.8)	1(2.8)
	爪損傷	0	1(2.8)	1(2.8)	0	0	0
	ストーマ部出血	0	1(2.8)	1(2.8)	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重篤度の場合、一番重い重篤度のみ集計

MedDRA/J（Ver. 19.0）　（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.3-1 を引用）

以下に、個々の重篤有害事象別に内容を叙述した。

1) 四肢静脈血栓症（NPB-06 群）

被験者識別コード	:	[redacted]
性別	:	男
年齢	:	[redacted]歳
合併症	:	パセドウ病、胆管空腸吻合縫合不全、胆汁瘻、術後合併症
既往歴	:	肝門部胆管癌 門脈塞栓術、肝門部胆管癌 拡大右葉切除術
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
経過	:	★治験薬投与初日　治験薬投与開始。 ★治験薬初回投与 8 日後　下肢浮腫認める。 ★治験薬初回投与 10 日後　治験薬投与中止。下肢静脈エコー検査により静脈血栓症が認められ、治験薬の投与は中止とし、ヘパリン持続点滴投与開始。 ★治験薬初回投与 11 日後　造影 CT 検査を実施し、静脈血栓は認められなかったため、ヘパリン持続点滴投与を中止。リクシアナ錠の内服を開始。 ★治験薬初回投与 24 日後　状態安定し、循環器内科に今後の血栓への治療確認。 ★治験薬初回投与 25 日後　退院。 ★治験薬初回投与 44 日後　予定来院。状態安定しており追跡調査を終了とした。
発現日	:	★治験薬初回投与 8 日後
程度	:	高度
処置	:	有（ヘパリン持続点滴、リクシアナ錠）
転帰日	:	★治験薬初回投与 44 日後
転帰	:	軽快
治験薬との因果関係	:	関連なし
治験責任医師コメント	:	深部静脈血栓症の原因は治験薬が原因となった可能性は不明瞭であるが、術後の変化や長期臥床によるものと判断できる。リクシアナ錠は今後も血栓症予防の観点より継続必要であるが、症状は安定しており転帰軽快にて追跡調査を終了する。

2) 肝硬変（NPB-06 群）

被験者識別コード	:	[redacted]
性別	:	男
年齢	:	[redacted]歳
合併症	:	帯状疱疹後末梢神経障害、高血圧、高アンモニア血症、腎機能障害、間質性肺炎、高尿酸血症、不眠症、皮膚湿疹、難治性逆流性食道炎
既往歴	:	脾臓機能亢進症 腹腔鏡下脾臓摘出術、再発性肝細胞癌 マイクロ波凝固壊死療法（MCN）
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
経過	:	★治験薬投与初日　治験薬投与開始。（★治験薬投与初日～★治験薬初回投与 4 日後連続投与） ★治験薬初回投与 8 日後　初回投与後の検査により、門脈血栓の縮小傾向を認めた。治験薬の追加 1 回目投与開始。（★治験薬初回投与 8 日後～★治験薬初回投与 12 日後） ★治験薬初回投与 13 日後　治験薬追加 1 回目投与後の検査にて、門脈血栓の縮小傾向を認めた。治験薬の追加 2 回目投与開始。（★治験薬初回投与 13 日後～★治験薬初回投与 18 日後） ★治験薬初回投与 22 日後　治験薬追加 2 回目投与後検査を終了し、有害事象も認められず退院。 ★治験薬初回投与 28 日後　治験薬投与終了後 14 日目検査を実施し、有害事象を認められなかった。 ★治験薬初回投与 35 日後　治験薬投与終了後 21 日目検査来院にて、食欲不振、倦怠感、体重増加、浮腫、腹水を認め、肝硬変悪化の診断により入院必要と判断。本人都合により入院は★治験薬初回投与 38 日後とした。アルブミン製剤

★新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

		投与及び利尿剤、抗血小板剤の内服開始。体重増加＋7 kg（スクリーニング時 75.9 kg 基準）
	★治験薬初回投与 38 日後	肝硬変悪化のための治療（水分コントロール）目的で入院。体重増加＋4 kg（スクリーニング時基準）
	★治験薬初回投与 42 日後	肝性脳症を認め（WHC INCLUDING MHE, Grade Ⅲ）、BCAA 製剤（テルフィス点滴静注）投与開始。SPO_2=90%前半認め、酸素投与開始。
	★治験薬初回投与 44 日後	SPO_2=96%（room air）、胸部単純 X 線写真も腹水等認めず酸素投与終了。
	★治験薬初回投与 45 日後	体重増加±0 kg（スクリーニング時基準）。肝性脳症の所見認めず、水分コントロールも良好であり、退院可能と判断。
	★治験薬初回投与 46 日後	退院。
発現日	：	★治験薬初回投与 35 日後
程度	：	中等度
処置	：	有（フロセミド錠 40mg/日、20mg/日、スピロノラクトン錠 50mg/日、25mg/日、ワーファリン錠 1mg/日、1.5mg/日、20%献血アルブミン 50mL、ピアーレシロップ 65% 60mL/日、テルフィス 500mL/日、ラシックス注 10mg/日、酸素療法）
転帰日	：	★治験薬初回投与 46 日後
転帰	：	回復
治験薬との因果関係	：	関連なし
治験責任医師コメント	：	退院後独居のため、食生活が乱れており、塩分の多いインスタント食品を多く摂取していた。また、倦怠感出現にて食事も十分とれていない状況であった。 このような高ナトリウム、低タンパク質の食生活が、原疾患（肝硬変）の病態に影響し肝硬変の悪化を来した可能性がある。 または、門脈血栓による門脈圧の上昇により、肝硬変悪化の可能性も考えられた。 したがって、今回の事象は、食生活による原疾患悪化もしくは門脈血栓による原疾患悪化による症状と考えられ、治験薬との因果関係はないと判断した。

3) 門脈血栓症（プラセボ群）

被験者識別コード	：	[redacted]
性別	：	女
年齢	：	[redacted]歳
合併症	：	糖尿病、高血圧、膵管内乳頭粘液性腫瘍、造影剤アレルギー、胃炎、膝関節痛、腹水、肥満症、皮膚掻痒感、過活動膀胱、肩こり
既往歴	：	脾壊死 脾臓摘出術
重篤と判断した理由	：	入院又は入院期間の延長
経過	：	★治験薬投与初日　治験薬投与開始。 ★治験薬初回投与 3 日後　治験薬投与中止。規定の超音波ドプラ検査［治験薬 3 日目（±1 日）］にて、門脈本幹の血栓（対象としていない血栓）の増悪が認められ、早急に治療が必要と判断したため、治験を中止し、オルガラン静注治療予定となった。 ★治験薬初回投与 4 日後　治験薬中止時検査後、オルガラン静注投与開始。 ★治験薬初回投与 7 日後　超音波検査にて、★治験薬初回投与 3 日後の所見と変化なし。 ★治験薬初回投与 15 日後　外来治療への切り替えを目的にワーファリン錠 4mg/日投与開始。オルガラン静注は投与継続。 ★治験薬初回投与 17 日後　腹部造影 CT 検査にて、門脈本幹の血栓消退傾向を認め回復と判断した。なお、★治験薬初回投与 18 日後までオルガラン静注を投与し、その後ワーファリン錠投与で経過観察とした。
発現日	：	★治験薬初回投与 3 日後
程度	：	高度
処置	：	有（オルガラン静注 1250 単位 1mL、2mL、ワーファリン錠 4mg/日）

★新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

転帰日	:	★治験薬初回投与 17 日後
転帰	:	回復
治験薬との因果関係	:	関連なし
治験責任医師コメント	:	重症度は重度。門脈本幹血栓増悪の発生は、原疾患によるものと考えられるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。 門脈本幹血栓は少量残量しているが、治療同意前の状態まで回復しているため、この事象の最終報告とした。

4) 胃腸出血（プラセボ群）

被験者識別コード	:	[redacted]	
性別	:	女	
年齢	:	[redacted]歳	
合併症	:	転移性肺腫瘍、癌性疼痛、手足症候群、そう痒症、便秘症、貧血、胸水、腹水、門脈圧亢進症性胃症、右副腎転移、腹部リンパ節転移	
既往歴	:	食道静脈瘤 内視鏡的静脈瘤結紮術（EVL）2 回、肝細胞癌 肝切除術、肝細胞癌 肝動脈化学塞栓療法（TACE）2 回	
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長	
経過	:	★治験薬投与初日	治験薬投与開始。（投与期間：★治験薬初回投与日～★治験薬初回投与 4 日後）5 日間投与後、超音波検査及び CT 検査にて効果は認められず、プロトコール手順に従って投与終了とした。
		★治験薬初回投与 11 日後	経過良好にて退院。
		★治験薬初回投与 13 日後	黒色便、黒色嘔吐にて緊急外来を受診し、安静加療のため入院。内服薬全面中止（オキシコンチン錠、オキノーム散を除く）し、点滴加療開始。
		★治験薬初回投与 17 日後	入院後、吐下血なく経過。やや貧血の進行がみられた。上部内視鏡検査実施し、活動性出血は無いことを確認。本日より食事再開。
		★治験薬初回投与 21 日後	貧血の改善がみられないため、赤血球濃厚液輸血 2 単位投与。
		★治験薬初回投与 22 日後	退院
		★治験薬初回投与 37 日後	外来受診。貧血の改善を確認し、消化管出血疑いは回復と判断した。
発現日	:	★治験薬初回投与 13 日後	
程度	:	中等度	
処置	:	有（タケプロン静注 60mg/日、ラクテック注 500ml、ソルデム 3A 500mL、赤血球濃厚液輸血 2 単位）	
転帰日	:	★治験薬初回投与 37 日後	
転帰	:	回復	
治験薬との因果関係	:	関連なし	
治験責任医師コメント	:	治験薬投与終了から 9 日間経過しているため、治験薬との因果関係は否定できる。	

5) 発熱（プラセボ群）

被験者識別コード	:	[redacted]	
性別	:	女	
年齢	:	[redacted]歳	
合併症	:	便秘症、閉塞性動脈硬化症、低アルブミン血症、高尿酸血症、高脂血症、肝のう胞、左腎のう胞、胃毛細血管拡張症、腹水、大球性貧血、痔核、緑内障、ドライアイ、高血圧症、不眠症、慢性胃炎	
既往歴	:	無	
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長	
経過	:	★治験薬投与初日	門脈血栓症の治験目的入院。午後より治験薬投与開始。

★新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

		★治験薬初回投与 4 日後	治験薬初回 5 日間連続投与終了。
		★治験薬初回投与 7 日後	超音波ドプラ検査にて門脈血栓が不変のため治験薬の追加投与はなし。門脈血栓に対する治療としてヘパリン 24 時間持続点滴開始。
		★治験薬初回投与 11 日後	発熱前に軽度悪寒、39.8℃の発熱、咳嗽あり、咽頭痛なし。酸素化不良のため酸素投与 2 リットル開始。レントゲン検査にて浸潤像なし。血液培養 2 箇所採取し、カロナール服用。夜には解熱、酸素化改善し、酸素投与中止。
		★治験薬初回投与 12 日後	血液学的検査で白血球数 10000/μL、CRP 2.19 mg/dL を認め、退院延期。夕方に再び 38.0℃まで体温上昇し、カロナール服用。
		★治験薬初回投与 14 日後	発熱なし。白血球数 4300/μL、CRP 1.89 mg/dL、症状改善し、退院。
発現日	:	★治験薬初回投与 11 日後	
程度	:	中等度	
処置	:	有（カロナール内服、酸素療法）	
転帰日	:	★治験薬初回投与 14 日後	
転帰	:	回復	
治験薬との因果関係	:	関連なし	
治験責任医師コメント	:	治験薬投与後、1 週間後の発熱であり無治療で改善したので因果関係は否定できると考えた。	

6) 肝細胞癌（NPB-06 群）

被験者識別コード	:	[redacted]	
性別	:	女	
年齢	:	[redacted]歳	
合併症	:	抑うつ神経症、鉄欠乏性貧血、ビタミン B1 欠乏症、慢性胃炎、不眠症、肝のう胞、腎のう胞、大腸憩室、脾腫、食道潰瘍、肝性腹水、完全右脚ブロック	
既往歴	:	肝部分切除術、食道静脈瘤 内視鏡的静脈瘤結紮術（EVL）5 回、食道静脈瘤 アルゴンプラズマ凝固法（APC）2 回、肝細胞癌 経皮的ラジオ波焼灼療法（RFA）	
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長	
経過	:	★治験薬投与初日	門脈血栓症の治験目的入院。治験薬初回投与開始。
		★治験薬初回投与 4 日後	治験薬初回投与、5 日間投与終了。
		★治験薬初回投与 6 日後	治験薬追加投与 1 回目開始。
		★治験薬初回投与 10 日後	治験薬追加投与 1 回目、5 日間投与終了。
		★治験薬初回投与 13 日後	治験薬追加投与 2 回目開始。
		★治験薬初回投与 17 日後	治験薬追加投与 2 回目、5 日間投与終了。
		★治験薬初回投与 20 日後	造影 CT 検査にて肝細胞癌再発疑いが認められた。
		★治験薬初回投与 21 日後	退院。
		★治験薬初回投与 36 日後	腹部造影エコー検査にて肝細胞癌再発が認められた。
		★治験薬初回投与 70 日後	肝細胞癌再発に対して経皮的ラジオ波焼灼療法（RFA）目的で入院。
		★治験薬初回投与 71 日後	RFA 施行。
		★治験薬初回投与 78 日後	退院。
発現日	:	★治験薬初回投与 36 日後	
程度	:	中等度	
処置	:	有（RFA）	
転帰日	:	★治験薬初回投与 78 日後	
転帰	:	回復	
治験薬との因果関係	:	関連なし	
治験責任医師コメント	:	★治験薬初回投与 36 日後腹部造影エコーで肝細胞癌の再発が確定した。肝細胞癌は再発を繰り返し、局所再発のため、治験薬との因果関係は否定できると考えた。本事象については、★治験薬初回投与 70 日後入院、★治験薬初回投与 71 日後 RFA を施行予定であり、重篤と判断した。	

★新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

7) 菌血症（NPB-06 群）

被験者識別コード	:	[redacted]
性別	:	男
年齢	:	[redacted]歳
合併症	:	慢性湿疹、高尿酸血症、糖尿病、白癬、不眠症、カルニチン欠乏症、鉄欠乏性貧血、低アルブミン血症、腹水症、肝のう胞、脾腫、逆流性食道炎、真性包茎、女性化乳房、神経因性膀胱、皮膚そう痒症、耳管機能低下
既往歴	:	無
重篤と判断した理由	:	医学的に重要な事象の為
経過	:	★治験薬投与初日　門脈血栓症の治験目的入院。治験薬投与開始。 ★治験薬初回投与 4 日後　治験薬 5 日間全量投与終了。 ★治験薬初回投与 7 日後　初回投与後評価で血栓不変のため治験薬は投与終了。救済治療へ移行し、ノイアート静注用 1500 単位点滴投与開始。 ★治験薬初回投与 10 日後　ノイアート静注用 1500 単位点滴加療中、38℃を超える発熱がみられた為、緊急採血、血液培養検査を実施。発熱に対してカロナールを使用。 ★治験薬初回投与 11 日後　再び、38℃を超える発熱があり、カロナールを使用。血液培養検査よりグラム陽性球菌（黄色ブドウ球菌）が検出されたため、菌血症と診断。MRSA であったため、バンコマイシンを点滴で投与開始。 ★治験薬初回投与 14 日後　血液培養検査を実施し、菌の検出なし。 ★治験薬初回投与 25 日後　バンコマイシン点滴投与終了。 ★治験薬初回投与 28 日後　バンコマイシン点滴投与終了後も発熱なく退院。
発現日	:	★治験薬初回投与 10 日後
程度	:	中等度
処置	:	有（カロナール、バンコマイシン点滴静注）
転帰日	:	★治験薬初回投与 28 日後
転帰	:	回復
治験薬との因果関係	:	関連なし
治験責任医師コメント	:	治験薬投与終了後 6 日目の発症であること、菌血症を生じたが起炎菌が黄色ブドウ球菌であることから、治験薬・救済薬との因果関係は臨床上否定できると考えた。

8) 肝細胞癌（NPB-06 群）

被験者識別コード	:	[redacted]
性別	:	男
年齢	:	[redacted]歳
合併症	:	不眠症、便秘症、高尿酸血症、内痔核、両遠視性乱視
既往歴	:	肝細胞癌 肝動注化学療法（TAI）3 回、肝細胞癌 経皮的ラジオ波焼灼療法（RFA）3 回、肝細胞癌 肝動脈塞栓療法（TAE）3 回
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
経過	:	★治験薬投与初日　治験薬初回投与開始。★治験薬初回投与 4 日後投与終了。 ★治験薬初回投与 9 日後　治験薬追加投与（1 回目）開始。★治験薬初回投与 13 日後投与終了。 ★治験薬初回投与 16 日後　治験薬追加投与（1 回目）後検査期の超音波検査実施。肝 S1 の腫瘍はなんとなくエコー上でも確認可能。 ★治験薬初回投与 17 日後　治験薬追加投与（2 回目）開始。★治験薬初回投与 21 日後投与終了。 ★治験薬初回投与 22 日後　被験者が治療を希望。★治験薬初回投与 49 日後入院、経皮的ラジオ波焼灼療法（RFA）実施予定とした。 ★治験薬初回投与 30 日後　腫瘍マーカー（総 AFP）の著明な上昇あり。HBV-DNA 未検出。この日を「肝細胞癌の悪化」の開始日とする。 ★治験薬初回投与 38 日後　RFA 予定をアンギオグラフィー（血管造影検査）に変更。入院日は★治験薬初回投与 51 日後に変更。

★新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

	★治験薬初回投与 51 日後	アンギオグラフィー目的にて入院。
	★治験薬初回投与 52 日後	アンギオグラフィー後バルーン非閉塞下に右冠動脈よりエピルビシン塩酸塩 15 mg＋リピオドール 1.5 mL を動注。さらに左肝動脈よりエピルビシン塩酸塩 15 mg＋リピオドール 1.5 mL を動注した。
	★治験薬初回投与 53 日後	治療後の CTA/CTAP の結果、肝外転移はなし。今後の治療方針としては、RFA は実施せず、アンギオグラフィー、IVR（interventional radiology）を繰り返す予定。不応になった時点でネクサバールも検討し、腫瘍が大きくなった時点で RFA を再検討することとした。
	★治験薬初回投与 58 日後	退院。
発現日	:	★治験薬初回投与 30 日後
程度	:	中等度
処置	:	有（アンギオグラフィー後バルーン非閉塞下に右肝動脈よりエピルビシン 15mg+リピオドール 1.5mL を動注、左肝動脈よりエピルビシン 15mg+リピオドール 1.5mL を動注。）
転帰日	:	★治験薬初回投与 58 日後
転帰	:	未回復
治験薬との因果関係	:	関連なし
治験責任医師コメント	:	★治験薬初回投与 52 日後報告の第 1 報においては、本治験開始前後の総 AFP と PIVKA-2 の変動を確認し、治験薬との因果関係は「否定できない」と判断していたが、より長期間の推移を確認し再検討した結果、以下の理由により、治験薬との因果関係は「否定できる」に変更する。 総 AFP、PIVKA-2 について、★治験薬初回投与 495 日前～★治験薬初回投与 51 日後の検査結果推移を確認したところ、以下 3 回の肝細胞癌の IVR 治療を行うも、治療前後で値はほとんど改善せず、その後は時間経過とともに右肩上がりに悪化を繰り返していた。 ・★治験薬初回投与 369 日前 IVR（アイエーコール肝動注） ・★治験薬初回投与 207 日前 IVR（エピルビシン塩酸塩肝動注） ・★治験薬初回投与 53 日前 IVR（エピルビシン塩酸塩肝動注） 今回もこれまでと同様に、★治験薬初回投与 53 日前の IVR 後の検査（★治験薬初回投与 10 日前）では前回（★治験薬初回投与 68 日前）よりほとんど回復が認められていないことから、残存した癌細胞が治験期間中に時間経過とともに増殖した結果、★治験薬初回投与 30 日後の検査にて高値を示したと判断する。 したがって、病態の継時的変化であり、治験薬との因果関係は否定できると考えた。 ・程度：中等度 ・転帰：未回復 これまでの推移からも、当該有害事象は今後も継時的に悪化していくことが予想されるため、当面回復の目途が立たない。したがって、治験としてのフォローは★治験薬初回投与 58 日後の退院をもって終了とし、今後は通常診療において経過観察を行っていくこととするため、SAE 報告書は本報告をもって最終報とした。

★新薬承認情報提供時に本項を置き換えた。

2.7.6.1.2.3.4 他の重要な有害事象

他の有害事象の内訳を表 2.7.6.1-44 に示した。

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

- NPB-06 群では、「著しい血液学的異常又は他の臨床検査値異常及びそれにより治験薬治療の中止、減量、又は重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかった事象」13.9%（5/36 例）、「呼吸困難」2.8%（1/36 例）を認めた。
- プラセボ群では、「血圧低下」、「著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常及びそれにより治験薬治療の中止、減量、又は重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかった有害事象」を 2.8%（1/36 例）認めた。

表 2.7.6.1-44　他の重要な有害事象（SAS）

	NPB-06群		プラセボ群	
解析対象例数	36		36	
	発現症例数	発現率[a)]	発現症例数	発現率[a)]
ショック、アナフィラキシー	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	1	2.8	0	0.0
喘鳴	0	0.0	0	0.0
胸内苦悶	0	0.0	0	0.0
血圧低下	0	0.0	1	2.8
チアノーゼ	0	0.0	0	0.0
著しい血液学的異常又は他の臨床検査値異常 及びそれにより治験薬治療の中止、減量、又は重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかった事象	5	13.9	1	2.8

a):発現率＝(発現症例数 / 解析対象症例数)×100(%)

MedDRA/J（Ver. 19.0）

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

治験中止を必要とした有害事象の内訳を表 2.7.6.1-45 に示した。

- NPB-06 群における、器官別大分類の内訳は、血管障害、胃腸障害が各 2.8%（1/36 例）であった。
- 基本語別の内訳は、四肢静脈血栓症、悪心が各 2.8%（1/36 例）であった。
- プラセボ群における、器官別大分類の内訳は、肝胆道系障害が 2.8%（1/36 例）であった。
- 基本語別の内訳は、門脈血栓症が 2.8%（1/36 例）であった。

表 2.7.6.1-45　治験中止を必要とした有害事象（SAS）

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

発現率(%)＝(発現例数／評価対象例数)×100

同一症例で同一事象が複数発現の場合，例数は1例として集計

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

治験中止を必要とした副作用の発現率及び内訳を表 2.7.6.1-46 に示した。

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

・　プラセボ群では、治験中止を必要とした副作用は認めなかった。

表 2.7.6.1-46　治験中止を必要とした副作用（SAS）

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

発現率(%)＝(発現例数／評価対象例数)×100

同一症例で同一事象が複数発現の場合，例数は1例として集計

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

2.7.6.1.2.3.5 臨床検査

本治験では、臨床的に問題となる臨床検査の異常な変動は有害事象として取り扱うこととした。各血液学的及び血液生化学的検査項目に関して、NPB-06 群及びプラセボ群とも安全性上懸念されるような、要約統計量の特記すべき変動や系統的な変動は認めなかった。定性的な検査項目、尿検査項目についても、特記すべき変動は認めなかった。

2.7.6.1.2.3.6 身体所見

本治験では、臨床的に問題となる身体所見の異常な変動は有害事象として取り扱うこととした。各検査項目（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温）に関して、NPB-06 群及びプラセボ群とも安全性上懸念されるような、要約統計量の特記すべき変動や系統的な変動は認めなかった。

2.7.6.1.3 結論

2.7.6.1.3.1 有効性

本治験の結果、無作為化 73 例のうち SAS 不採用症例はプラセボ群の 1 例のみであり、SAS は 72 例（NPB-06 群 36 例及びプラセボ群 36 例）となり、FAS の症例数と一致した。PPS 不採用症例は NPB-06 群 5 例、プラセボ群 4 例であり、PPS は 63 例（NPB-06 群 31 例及びプラセボ群 32 例）となった。なお、主要評価項目に関する感度分析の結果（表 2.7.6.1-9、表 2.7.6.1-10）、FAS と PPS 間に差異は認めなかった。したがって、以下は FAS を対象とした結果を中心に記載した。

2.7.6.1.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性

動的割付因子とした適格性の判定時の AT-Ⅲ活性値及び脾臓摘出術の有無に関して、投与群間に有意な差（Fisher の直接確率計算法：有意水準：両側 15%）は認めなかった。動的割付因子以外の項目に関する投与群間の不均衡に関する検定の結果、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。

また、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 統計量による検定の結果、NPB-06 のプラセボに対する有効性の優越性の検証において、これらの因子による特記すべき影響は認めなかった。

2.7.6.1.3.1.2 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（95%信頼区間）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）。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、有効性における本治験の目的が達成された。

2.7.6.1.3.1.3 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（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。

(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は、NPB-06 群 0%（0/2 例）、プラセボ群 0%（0/2 例）であった。

② 対象とする血栓（体積）が消失又は縮小した症例の割合（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）。

③ 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。

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）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。

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）[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。

(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 対象とする血栓の造影 CT による断面積の縮小率（%）の推移に関して、評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では 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に高値を示した。

② 対象とする血栓の造影 CT による体積の縮小率（%）の推移に関して、評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では 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有意に高値を示した。

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（%）の推移に関して、評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では 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す傾向にあった。

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（%）の推移に関して、評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］は、「初回投与 6～9 日目」では 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有意に高値を示した。

(4) 対象とする血栓の各評価時点の推移

① 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、両投与群間に有意な差を認めた（同：p<0.001）。

② 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を認めた（同：p=0.030）。同様に「最終投与後」においても、両投与群間に有意な差を認めた（同：p=0.006）。

③ 実施医療機関の評価担当者による、超音波ドプラの血栓の評価分類の推移に関して、「初回投与 3 日目」、「初回投与 6～9 日目」及び「最終投与後」の各時点における群間比較（2 標本 Wilcoxon 検定）の結果、両投与群間に有意な差を認めた（各 p=0.007、p=0.009、p=0.002）。また、「初回投与 3 日目」を対照とした群内比較（1 標本 Wilcoxon 検定）の結果、NPB-06 群では「初回投与 6～9 日目」は p=0.003、「最終投与後」は p<0.001 であった。同様にプラセボ群では p=0.001 及び p=0.021 であった。

(5) Child-Pugh スコアの改善

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

(6) 臨床検査値の改善

① FDP（μg/mL）に関して、評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）［95%信頼区間］の比較の結果、「初回投与 6～9 日目」（p<0.001）、「最終投与後」（p<0.001）、「投与後観察期 14 日目」（p<0.001）、「投与後観察期 21 日目」（p=0.002）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 21 日目においてもその効果は持続していた。

② D-ダイマー（μg/mL）に関して、同様の比較の結果、「初回投与 6～9 日目」（p<0.001）、「最終投与後」（p<0.001）、「投与後観察期 14 日目」（p<0.001）、「投与後観察期 21 日目」（p=0.002）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 21 日目においてもその効果は持続していた。

③ AT-III（%）に関して、同様の比較の結果、「初回投与 6～9 日目」（p<0.001）、「最終投与後」（p<0.001）、「投与後観察期 14 日目」（p<0.001）、「投与後観察期 21 日目」（p<0.001）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。

④ トロンビン・アンチトロンビン III 複合体（TAT）（ng/mL）に関して、同様の比較の結果、「最終投与後」（p=0.041）、「投与後観察期 14 日目」（p=0.019）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。

なお、総ビリルビン値、アルブミン値、PT（秒）、PT（活性値）及び 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。

以上を総括し、主要評価項目に関する NPB-06 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、本治験の有効性に関する目的が達成された。副次評価項目とした各項目も、本剤のアンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症に対する臨床的有効性を多面的に支持する結果を示した。

2.7.6.1.3.2 安全性

本治験の結果、死亡例は認めなかった。その他の重篤な有害事象発現率は、NPB-06 群では 13.9%（5/36 例）、プラセボ群では 8.3%（3/36 例）であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬（NPB-06 又はプラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定され、重篤な副作用は認めなかった。他の重要な有害事象のうち因果関係が否定できなかった事象は、NPB-06 群の凝固因子異常、悪心、国際標準比増加の各 2.8%（1/36 例）であり、このうち治験中止を必要とした事象は悪心 2.8%（1/36 例）のみであった。

有害事象発現率（95%信頼区間）は、NPB-06 群 75.0［57.8, 87.9］%（27/36 例）、プラセボ群 61.1［43.5, 76.9］%（22/36 例）（Fischer の直接確率：p=0.312）、副作用発現率（95%信頼区間）は、NPB-06 群 22.2［10.1, 39.2］%（8/36 例）、プラセボ群 19.4［8.2, 36.0］%（7/36 例）であり（Fischer の直接確率：p=1.000）であり、有害事象発現率及び副作用発現率とも投与群間に有意な差は認めなかった。

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

有害事象の程度別の内訳は、NPB-06 群では、高度有害事象が 5.6%（2/36 例）、中等度有害事象が 58.3%（21/36 例）、軽度有害事象が 11.1%（4/36 例）であった。プラセボ群では、高度有害事象が 2.8%（1/36 例）、中等度有害事象が 47.2%（17/36 例）、軽度有害事象が 11.1%（4/36 例）であった。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（被験者識別コード[redacted]、悪心（[redacted]）が各 2.8%（1/36 例）であった。プラセボ群では、門脈血栓症（[redacted]）を 2.8%（1/36 例）認めた。副作用の程度別分析の結果、NPB-06 群では、高度副作用を 2.8%（1/36 例）、中等度副作用を 11.1%（4/36 例）、軽度副作用を 8.3%（3/36 例）認めた。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。高度副作用は、NPB-06 群の悪心の 2.8%（1/36 例）のみであった。

概して、脳症スコア及び腹水スコアに対して安全性上懸念すべき変化は両投与群とも認めなかっ

た。

臨床検査値及びバイタルサインに関して、NPB-06群及びプラセボ群とも安全性上懸念されるような、特記すべき変動や系統的な変動は認めなかった。定性的な検査項目についても、特記すべき変動は認めなかった。

以上を総括し、アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症に対する本剤の適用時に、懸念を要するような臨床的安全性上の問題点は認めなかった。

2.7.6.1.3.3 結論

以上を総括し、アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者に対する本剤の有効性（優越性）がプラセボを対照群として検証され、加えて安全性が確認されたことから、本治験の目的が達成された。