

Table 13 Freeze and thaw stability at -80°C

Freeze and thaw cycle	No.	30 µg/mL		225 µg/mL	
		Concentration	Stability (%)	Concentration	Stability (%)
0	1	26.62	-	234.3	-
	2	25.77	-	247.0	-
	3	25.15	-	238.8	-
	Mean	25.85	100.0	240.0	100.0
3	1	27.67	-	232.6	-
	2	27.48	-	237.2	-
	3	26.46	-	236.4	-
	Mean	27.20	105.2	235.4	98.1

- : Not calculated

Stability (%) = (Mean measured concentration of storage samples / mean measured concentration of samples shortly after preparation)

Table 14 Standard solution stability of Defibrotide at room temperature

Storage Period	No.	10 µg/mL	Stability (%)	300 µg/mL	Stability (%)	10 mg/mL	Stability (%)
		Peak area (µV·sec.)		Peak area (µV·sec.)		Peak area (µV·sec.)	
Shortly after preparation	1	7345	-	1167473	-	1189180	-
	2	8140	-	1187345	-	1184474	-
	3	8040	-	1195687	-	1201793	-
	Mean	7842	100.0	1183502	100.0	1191816	100.0
After 24 hours (Actual 24 hours)	1	6967	-	1206025	-	1198652	-
	2	6997	-	1198663	-	1195924	-
	3	7709	-	1201196	-	1198822	-
	Mean	7224	92.1	1201961	101.6	1197799	100.5

-: Not calculated

Stability (%) = (Mean peak area of storage samples / mean peak area of samples shortly after preparation) × 100

Table 15 Standard solution stability of Defibrotide at -20°C or 4°C

Storage Period	No.	10 µg/mL	Stability (%)	300 µg/mL	Stability (%)	10 mg/mL	Stability (%)
		Peak area (µV·sec.)		Peak area (µV·sec.)		Peak area (µV·sec.)	
Shortly after preparation	1	4836	-	1145376	-	1172051	-
	2	4554	-	1156681	-	1166426	-
	3	4306	-	1167622	-	1159921	-
	Mean	4565	100.0	1156560	100.0	1166133	100.0
After 2 weeks (Actual 21 days)	1	4404	-	1150881	-	1240580	-
	2	4865	-	1172652	-	1197638	-
	3	4296	-	1140717	-	1224831	-
	Mean	4522	99.1	1154750	99.8	1221016	104.7
After 1 month (Actual 35 days)	1	4305	-	1097171	-	1127760	-
	2	4772	-	1121556	-	1133342	-
	3	4032	-	1115386	-	1124464	-
	Mean	4370	95.7	1111371	96.1	1128522	96.8

-: Not calculated

Stability (%) = (Mean peak area of storage samples / mean peak area of samples shortly after preparation) × 100

Storage conditions: 10 and 300 µg/mL standard solutions were stored at 4°C. 10 mg/mL standard solution was stored at -20°C.

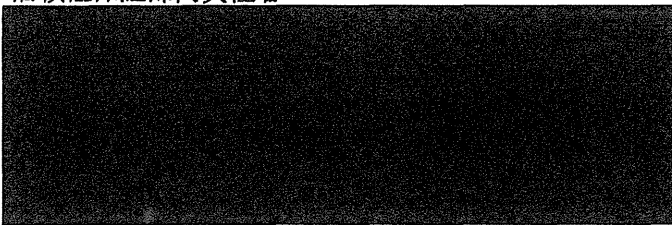
信頼性保証陳述書

試験表題： HPLC 法によるヒト血漿中デフィプロタイド (DF) の濃度測定法バリデーション

試験番号： PBC714-001

本報告書は、「申請資料の信頼性の基準」(薬事法施行規則第 43 条：平成 17 年 3 月 23 日厚生労働省令第 37 号) に従って生データが正確に反映されていることを確認しました。

信頼性保証部門責任者



2013 年 3 月 22 日

第1コホート終了時モニタリングレポート

FMU-DF-001

健康成人に対するデフィブロタイド(DF)の安全性試験および薬物動態試験

治験責任医師： 梅村 和夫	国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院 臨床研究管理センター	試験進捗： 第1コホート終了
研究代表者： 菊田 敦	公立大学法人福島県立医科大学臨床腫瘍センター 小児腫瘍部門	登録開始日： 2013年3月11日
薬物濃度測定業務： ██████████ ██████████		第2コホート開始予定： 2013年5月
データセンター： SUCCESS 治療開発支援センター		第2コホート終了予定： 2013年5月
データマネージャー： █████ █████ █████		

P 研究代表者への報告日 2013年4月19日

研究概要

○目的

日本の健康成人におけるデフィブロタイド(DF)の安全性を確認し、DFの体内薬物動態を評価する

○対象

健康成人男性

- (1) 日本人男性
- (2) 同意取得時の年齢が20歳以上45歳以下
- (3) スクリーニング検査時の体重が50.0kg以上96.0kg未満で、かつBMIが18.5以上25.0未満
- (4) スクリーニング検査前6日以内に薬剤投与の既往がない
- (5) スクリーニング検査および、スクリーニング検査後に別々に実施した入院時検査で臨床的に異常があるとはいえない。

検査項目は10-2-1にて指定

- (6) 臨床的に異常といえる自覚症状・他覚症状がない
- (7) 本治験参加について、スクリーニング検査前に被験者本人から文書による同意が得られており、治験参加のための入院後に同意を再確認している

○評価項目

主要評価項目： DFによる2用量(3mg/kg、6.25mg/kg)についての用量制限毒性の出現の有無

副次的評価項目： 1) DFによる有害事象プロファイル

投与日、投与翌日、投与後7日-10日(計3ポイント)に観察および検査

2) DFの体内薬物動態

測定ポイント0h, 1h, 2h, 終了後5分, 15分, 30分, 60分(計7ポイント)

3) 体内線溶・凝固系因子 測定ポイントは0h, 2h, 24h(計3ポイント)

①海外のデータと比較する項目：

PAI-1antigen(total PAI-1), Protein C antigen, PF-4, TAT, Tx-B2, 6-ketoPGF

②Fibrinogen, FDP, D-dimer, α 2-PI, PIC, PT, APTT, Plasminogen 活性, TFPI

○目標症例数

1用量につき実薬8例、プラセボ2例、全20例

実施状況

第1コホート 3mg/kg またはプラセボ 投与症例（適格性確認症例） : 10例（14例）

実施医療機関

施設名	診療科	初回IRB承認日
国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院	臨床研究管理センター	2012年10月1日

進捗状況

投与症例 : 実薬8例 プラセボ2例 全例観察・追跡終了

中止症例 : 0例

モニタリング作業

モニタリングの対象 : 第1コホート 全10例

1. 作業内容

- 1) CRF 回収管理
- 2) マニュアルチェック
- 3) CRF 記載内容問合せ
- 4) 集計

2. CRF 回収状況

観察期間 CRF : 第1コホート全例回収完了

データ集計結果

1. 患者背景

年齢

年齢分布	適格性確認群	投与群
	(症例数)	(症例数)
20-30	9	8
31-40	3	1
41-45	2	1
計	14	10
中央値	22.5	21.5
最小値-最大値	20-43	20-41

背景因子（入院時投与前日検査）

第1コホート（3mg/kg またはプラセボ）10例

背景因子	なし	あり
薬物過敏症特異体質	10	0
薬物依存	10	0
飲酒習慣	4	6
喫煙習慣	8	2
アルコール摂取（検査前日0時以降）	10	0
カフェイン含有食品飲料摂取（2日前0時以降）	10	0
除外基準(5)に抵触する採血歴	10	0
治験参加歴	10	0
投与前28日以内の他の医師の医療行為	10	0
既往歴	10	0
服薬歴	10	0
合併症	10	0

2. プロトコール逸脱の可能性のある症例

なし

3. 安全性の評価

1. 重篤な有害事象

発現なし

2. 有害事象

対象：第1コホート（3mg/kg またはプラセボ）10例

症例	薬剤 種類	有害事象の内容	重症度	因果 関係	有害事象に 対する処置	転帰	事務局検討結果
104	実薬	AST 上昇 投与前日：26u/l 投与翌日：20u/l 7-10日後：46u/l フォローアップ：18u/l	軽度	あり	なし	回復	第2コホートの実施の際には当該臨床検査値の推移に十分注意して治験を実施する。
		ALT 上昇 投与前日：24u/l 投与翌日：21u/l 7-10日後：58u/l フォローアップ：18u/l	軽度	あり	なし	回復	第2コホートの実施の際には当該臨床検査値の推移に十分注意して治験を実施する。

3. 臨床所見

対象：第1コホート（3mg/kg またはプラセボ）10例

自他覚症状	入院時 投与前日検査	投与日	投与翌日	観察期間終了時 (7-10日)
注入に伴う反応	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
注射部位反応	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
注入部位血管外漏出	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
皮膚硬結	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
蕁麻疹	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
喘鳴	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
錯覚感	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
潮紅	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
頭痛	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
灼熱感	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
熱感	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
異常感覚	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
悪心	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
そう痒症	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
斑状丘疹状皮疹	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
振戦	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
嘔吐	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし
その他		1*	全症例なし	全症例なし

*：入院時投与前日検査 その他：症例105 鼻汁 Grade1

4. 臨床検査値異常

血球検査（基準値：浜松医科大学医学部附属病院基準値 G：CTCAE Grade）

検査項目	時期	計	正常値	基準値外 高値	基準値外 低値	G1	G2以上
白血球数	投与前日	10	9	1	0	1	0
	投与翌日	10	9	0	1	1	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
好中球	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
好酸球	投与前日	10	9	0	1	1	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	9	0	1	1	0
好塩基球	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
単球	投与前日	10	10	0	1	1	0
	投与翌日	10	10	0	1	1	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
リンパ球	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
血小板数	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
赤血球	投与前日	10	9	0	1	0	0
	投与翌日	10	9	0	1	0	0
	観察期間終了時	10	9	0	1	0	0
血中ヘモグロビン濃度	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	9	1	0	0	0
ヘマトクリット値	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	9	0	1	0	0
	観察期間終了時	10	8	1	1	0	0

生化学検査値（基準値：浜松医科大学医学部附属病院基準値 G：CTCAE Grade）

検査項目	時期	計	正常値	基準値外 高値	基準値外 低値	G1	G2以上
総蛋白	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	8	2	0	2	0
アルブミン	投与前日	10	7	3	0	3	0
	投与翌日	10	9	1	0	1	0
	観察期間終了時	10	7	3	0	3	0
総ビリルビン	投与前日	10	9	1	0	1	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	8	2	0	2	0
AST	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	9	1	0	1	0
ALT	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	9	1	0	1	0
γ GTP	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	9	0	1	1	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
ALP	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
LDH	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
CK(CPK)	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	8	2	0	2	0
BUN	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
Cre	投与前日	10	8	0	2	2	0
	投与翌日	10	8	0	2	2	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
Na	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
K	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
Cl	投与前日	10	9	0	1	1	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
Ca	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
総コレステ ロール	投与前日	10	9	1	0	1	0
	投与翌日	10	8	0	2	2	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
TG	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	9	1	0	1	0
グルコース (血糖)	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0

尿検査（基準値：浜松医科大学医学部附属病院基準値 G：CTCAE Grade）

検査項目	時期	計	正常値	基準値外 高値	基準値外 低値	G1	G2以上
尿比重	投与前日	10	7	3	0	3	0
	投与翌日	10	5	5	0	5	0
	観察期間終了時	10	4	6	0	6	0
尿pH	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
尿蛋白定性	投与前日	10	6	4	0	4	0
	投与翌日	10	7	3	0	3	0
	観察期間終了時	10	4	6	0	6	0
尿糖定性	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
ウロビリノー ゲン	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
ビリルビン	投与前日	10	9	1	0	1	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0
ケトン体	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	9	1	0	1	0
潜血	投与前日	10	10	0	0	0	0
	投与翌日	10	10	0	0	0	0
	観察期間終了時	10	10	0	0	0	0

4. DLT 判定

症例	DLT 発現有無	最終判定結果
101	なし	DLT なし
102	なし	DLT なし
104	なし	DLT なし
105	なし	DLT なし
106	なし	DLT なし
108	なし	DLT なし
109	なし	DLT なし
111	なし	DLT なし
112	なし	DLT なし
113	なし	DLT なし

5. 薬物動態：DFの薬物動態

対象：第1コホート（3mg/kg またはプラセボ）10例

症例	DF血漿中濃度(μg/ml)						
	0分 (投与前)	1時間	2時間 (終了直前)	終了後 5分	終了後 15分	終了後 30分	終了後 60分
101	-	-	-	-	-	-	-
102	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
104	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
105	-	-	-	-	-	-	-
106	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
108	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
109	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
111	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
112	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
113	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND: 定量範囲外 (≤10)

- : プラセボ投与例

6. 薬力学：線溶・凝固系因子

対象：第1コホート（3mg/kg またはプラセボ）10例×3ポイント

症例	測定ポイント	Fibrinogen	PT	APTT	FDP	D-dimer	PAI-1antigen	Protein C antigen
		mg/dl	%	%	μg/ml	μg/ml	ng/ml	%
101 プラセボ	投与前	230	86	89	ND	ND	15	109
	投与2時間	239	89	90	ND	ND	16	111
	投与24時間	233	87	90	ND	ND	15	116
102 実薬	投与前	248	104	96	2.6	ND	15	108
	投与2時間	244	93	94	3.0	ND	ND	104
	投与24時間	262	96	96	2.5	ND	ND	105
104 実薬	投与前	196	92	87	ND	ND	10	104
	投与2時間	201	88	95	ND	ND	ND	110
	投与24時間	197	84	92	ND	ND	ND	109
105 プラセボ	投与前	212	99	74	3.7	ND	16	90
	投与2時間	210	92	75	ND	ND	10	88
	投与24時間	206	92	74	ND	ND	14	92
106 実薬	投与前	209	119	130	ND	ND	18	150
	投与2時間	213	106	120	ND	ND	10	146
	投与24時間	237	123	130	ND	ND	11	ND
108 実薬	投与前	251	87	101	ND	ND	ND	87
	投与2時間	289	87	104	ND	ND	ND	90
	投与24時間	244	87	103	ND	ND	ND	85
109 実薬	投与前	271	98	94	ND	ND	15	109
	投与2時間	283	93	101	ND	ND	11	118
	投与24時間	279	98	99	ND	ND	13	113
111 実薬	投与前	191	86	57	ND	ND	12	90
	投与2時間	202	82	62	ND	ND	ND	94
	投与24時間	182	81	53	ND	ND	ND	94
112 実薬	投与前	232	107	84	ND	ND	16	138
	投与2時間	244	96	83	ND	ND	17	140
	投与24時間	217	95	94	ND	ND	13	140
113 実薬	投与前	210	102	86	ND	ND	18	112
	投与2時間	208	97	84	ND	ND	15	111
	投与24時間	201	97	89	ND	ND	15	102

ND：定量範囲外

FDP 26/30 定量範囲外 (<2.5)

D-dimer 30/30 定量範囲外 (<0.50)

PAI-1antigen 9/30 定量範囲外 (<10)

ProteinC antigen 1/30 定量範囲外 (≥151)

6. 薬力学：線溶・凝固系因子（つづき）

対象：第1コホート（3mg/kg またはプラセボ）10例×3ポイント

症例	測定ポイント	α 2-PL	PIC	Plasminogen activity	TAT	TFPI	PF4	Tx-B2	6-keto-PGF
		%	μ g/ml	%	ng/ml	ng/ml	ng/ml	pg/ml	pg/ml
101 プラセボ	投与前	87	0.4	94	5.2	17.3	8	2013/4/19現在 結果未入手	
	投与2時間	88	0.4	97	ND	16.5	4		
	投与24時間	94	0.4	102	ND	17.2	4		
102 実薬	投与前	96	0.6	90	1.0	16.0	6		
	投与2時間	91	0.6	84	ND	22.0	12		
	投与24時間	95	0.6	91	ND	16.6	4		
104 実薬	投与前	92	0.2	44	ND	15.8	4		
	投与2時間	91	0.2	44	ND	21.9	3		
	投与24時間	91	0.3	45	ND	15.4	2		
105 プラセボ	投与前	94	0.5	88	30.8	15.3	12		
	投与2時間	96	0.3	88	ND	15.6	3		
	投与24時間	96	0.3	91	ND	15.7	3		
106 実薬	投与前	93	0.4	87	ND	22.3	6		
	投与2時間	93	0.3	84	ND	36.1	6		
	投与24時間	98	0.4	92	ND	25.0	3		
108 実薬	投与前	100	0.6	96	ND	14.5	4		
	投与2時間	99	0.6	97	ND	19.6	6		
	投与24時間	98	0.5	90	ND	12.9	4		
109 実薬	投与前	91	0.4	105	7.6	17.4	10		
	投与2時間	97	0.5	108	ND	25.2	8		
	投与24時間	98	0.5	109	ND	19.8	4		
111 実薬	投与前	86	0.2	80	ND	13.2	4		
	投与2時間	85	0.2	83	ND	26.8	6		
	投与24時間	83	0.1	80	ND	12.5	11		
112 実薬	投与前	96	0.7	100	9.4	21.9	9		
	投与2時間	102	0.7	102	ND	32.6	6		
	投与24時間	96	0.8	99	ND	20.4	3		
113 実薬	投与前	99	0.3	97	ND	16.2	9		
	投与2時間	89	0.3	98	ND	25.1	9		
	投与24時間	88	0.2	94	ND	15.6	3		

ND：定量範囲外

TAT 25/30 定量範囲外 (<1.0)

10. 要約統計量：線溶・凝固因子

線溶・凝固因子	要約統計量	3 mg/kg 群			プラセボ群		
		投与前	投与開始2時間	投与終了後24時間	投与前	投与開始2時間	投与終了後24時間
Protein C antigen 定量範囲外 ≥151 実薬:1/24 プラセボ:0/6	被験者数	8	8	7	2	2	2
	平均値	112.25	114.13	106.86	99.50	99.50	104.00
	標準偏差	21.77	20.06	17.37	13.44	16.26	16.97
	最小値	87	90	85	90	88	92
	中央値	108.50	110.50	105.00	99.50	99.50	104.00
	最大値	150.00	146.00	140.00	109.00	111.00	116.00
	幾何平均	110.50	112.64	105.72	99.05	98.83	103.31
	幾何CV	18.94	17.32	15.75	13.61	16.53	16.50
	第1四分位	97.00	99.00	94.00	90.00	88.00	92.00
	第3四分位	125.00	129.00	113.00	109.00	111.00	116.00
PAI-1 antigen 定量範囲外 <10 実薬:15/24 プラセボ:0/6	被験者数	7	4	4	2	2	2
	平均値	14.86	13.25	13.00	15.50	13.00	14.50
	標準偏差	2.97	3.30	1.63	0.71	4.24	0.71
	最小値	10	10	11	15	10	14
	中央値	15.00	13.00	13.00	15.50	13.00	14.50
	最大値	18.00	17.00	15.00	16.00	16.00	15.00
	幾何平均	14.58	12.94	12.92	15.49	12.65	14.49
	幾何CV	21.82	25.51	12.73	4.57	34.17	4.88
	第1四分位	12.00	10.50	12.00	15.00	10.00	14.00
	第3四分位	18.00	16.00	14.00	16.00	16.00	15.00
, PF-4	被験者数	8	8	8	2	2	2
	平均値	6.50	7.00	4.25	10.00	3.50	3.50
	標準偏差	2.51	2.67	2.82	2.83	0.71	0.71
	最小値	4	3	2	8	3	3
	中央値	6.00	6.00	3.50	10.00	3.50	3.50
	最大値	10.00	12.00	11.00	12.00	4.00	4.00
	幾何平均	6.08	6.54	3.74	9.80	3.46	3.46
	幾何CV	40.88	42.22	52.69	29.27	20.55	20.55
	第1四分位	4.00	6.00	3.00	8.00	3.00	3.00
	第3四分位	9.00	8.50	4.00	12.00	4.00	4.00

線溶・凝固因子	要約統計量	3 mg/kg 群			プラセボ群		
		投与前	投与開始2時間	投与終了後24時間	投与前	投与開始2時間	投与終了後24時間
TAT 定量範囲外 <1.0 実薬:21/24例 プラセボ:4/6例	被験者数	3	0	0	2	0	0
	平均値	6.00			18.00		
	標準偏差	4.42			18.10		
	最小値	1			5.2		
	中央値	7.60			18.00		
	最大値	9.40			30.80		
	幾何平均	4.15			12.66		
	幾何CV	190.20			196.61		
	第1四分位	1.00			5.20		
	第3四分位	9.40			30.80		

10. 要約統計量：線溶・凝固因子（つづき）

線溶・凝固因子	要約統計量	3 mg/kg 群			プラセボ群		
		投与前	投与開始2時間	投与終了後24時間	投与前	投与開始2時間	投与終了後24時間
Fibrinogen	被験者数	8	8	8	2	2	2
	平均値	226.00	235.50	227.38	221.00	224.50	219.50
	標準偏差	28.88	35.53	33.84	12.73	20.51	19.09
	最小値	191	201	182	212	210	206
	中央値	221.00	228.50	227.00	221.00	224.50	219.50
	最大値	271.00	289.00	279.00	230.00	239.00	233.00
	幾何平均	224.40	233.24	225.18	220.82	224.03	219.08
	幾何CV	12.76	14.80	14.98	5.77	9.17	8.73
	第1四分位	202.50	205.00	199.00	212.00	210.00	206.00
	第3四分位	249.50	263.50	253.00	230.00	239.00	233.00
FDP	被験者数	1	1	1	1	0	0
	平均値	2.60	3.00	2.50	3.70		
	標準偏差						
	最小値	2.6	3	2.5	3.7		
	中央値	2.60	3.00	2.50	3.70		
	最大値	2.60	3.00	2.50	3.70		
	幾何平均	2.60	3.00	2.50	3.70		
	幾何CV						
	第1四分位	2.60	3.00	2.50	3.70		
	第3四分位	2.60	3.00	2.50	3.70		
D-dimer	被験者数	0	0	0	0	0	0
	平均値						
	標準偏差						
	最小値						
	中央値						
	最大値						
	幾何平均						
	幾何CV						
	第1四分位						
	第3四分位						

10. 要約統計量：線溶・凝固系因子（つづき）

線溶・凝固因子	要約統計量	3 mg/kg 群			プラセボ群		
		投与前	投与開始2時間	投与終了後24時間	投与前	投与開始2時間	投与終了後24時間
α2-PI	被験者数	8	8	8	2	2	2
	平均値	94.13	93.38	93.38	90.50	92.00	95.00
	標準偏差	4.58	5.60	5.55	4.95	5.66	1.41
	最小値	86	85	83	87	88	94
	中央値	94.50	92.00	95.50	90.50	92.00	95.00
	最大値	100.00	102.00	98.00	94.00	96.00	96.00
	幾何平均	94.03	93.23	93.23	90.43	91.91	94.99
	幾何CV	4.92	6.00	6.11	5.48	6.16	1.49
	第1四分位	91.50	90.00	89.50	87.00	88.00	94.00
	第3四分位	97.50	98.00	98.00	94.00	96.00	96.00
PIC	被験者数	8	8	8	2	2	2
	平均値	0.43	0.43	0.43	0.45	0.35	0.35
	標準偏差	0.19	0.20	0.23	0.07	0.07	0.07
	最小値	0.2	0.2	0.1	0.4	0.3	0.3
	中央値	0.40	0.40	0.45	0.45	0.35	0.35
	最大値	0.70	0.70	0.80	0.50	0.40	0.40
	幾何平均	0.39	0.38	0.36	0.45	0.35	0.35
	幾何CV	51.98	54.17	75.31	15.88	20.55	20.55
	第1四分位	0.25	0.25	0.25	0.40	0.30	0.30
	第3四分位	0.60	0.60	0.55	0.50	0.40	0.40
PT	被験者数	8	8	8	2	2	2
	平均値	99.38	92.75	95.13	92.50	90.50	89.50
	標準偏差	11.08	7.32	12.98	9.19	2.12	3.54
	最小値	86	82	81	86	89	87
	中央値	100.00	93.00	95.50	92.50	90.50	89.50
	最大値	119.00	106.00	123.00	99.00	92.00	92.00
	幾何平均	98.84	92.50	94.41	92.27	90.49	89.47
	幾何CV	11.07	7.85	12.94	9.98	2.34	3.95
	第1四分位	89.50	87.50	85.50	86.00	89.00	87.00
	第3四分位	105.50	96.50	97.50	99.00	92.00	92.00

10. 要約統計量：線溶・凝固因子（つづき）

線溶・凝固因子	要約統計量	3 mg/kg 群			プラセボ群		
		投与前	投与開始2時間	投与終了後24時間	投与前	投与開始2時間	投与終了後24時間
APTT	被験者数	8	8	8	2	2	2
	平均値	91.88	92.88	94.50	81.50	82.50	82.00
	標準偏差	20.34	17.16	21.09	10.61	10.61	11.31
	最小値	57	62	53	74	75	74
	中央値	90.50	94.50	95.00	81.50	82.50	82.00
	最大値	130.00	120.00	130.00	89.00	90.00	90.00
	幾何平均	89.84	91.39	92.13	81.15	82.16	81.61
	幾何CV	23.34	19.83	25.62	13.11	12.95	13.91
	第1四分位	85.00	83.50	90.50	74.00	75.00	74.00
	第3四分位	98.50	102.50	101.00	89.00	90.00	90.00
plasminogen活性	被験者数	8	8	8	2	2	2
	平均値	87.38	87.50	87.50	91.00	92.50	96.50
	標準偏差	19.20	19.89	19.04	4.24	6.36	7.78
	最小値	44	44	45	88	88	91
	中央値	93.00	90.50	91.50	91.00	92.50	96.50
	最大値	105.00	108.00	109.00	94.00	97.00	102.00
	幾何平均	84.88	84.90	85.10	90.95	92.39	96.34
	幾何CV	28.44	28.93	27.70	4.67	6.89	8.08
	第1四分位	83.50	83.50	85.00	88.00	88.00	91.00
	第3四分位	98.50	100.00	96.50	94.00	97.00	102.00
TFPI	被験者数	8	8	8	2	2	2
	平均値	17.16	26.16	17.28	16.30	16.05	16.45
	標準偏差	3.29	5.62	4.22	1.41	0.64	1.06
	最小値	13.2	19.6	12.5	15.3	15.6	15.7
	中央値	16.10	25.15	16.10	16.30	16.05	16.45
	最大値	22.30	36.10	25.00	17.30	16.50	17.20
	幾何平均	16.90	25.67	16.85	16.27	16.04	16.43
	幾何CV	18.63	20.85	24.03	8.70	3.97	6.46
	第1四分位	15.15	21.95	14.15	15.30	15.60	15.70
	第3四分位	19.65	29.70	20.10	17.30	16.50	17.20

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症（VOD）に対する本邦未承認薬 defibrotide の国内導入のための研究：第 I 相および第 II 相試験（医師主導治験）に関する研究

研究分担者 渡邊 協孝

独立行政法人国立がん研究センター東病院 臨床試験支援室 治験事務局長

研究要旨

造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症（VOD）に対する本邦未承認薬 defibrotide の国内導入のために行う医師主導第 I 相試験の薬事戦略相談の支援。

A. 研究目的

オーファン指定を前提に、ブリッジング承認での VOD の治療及び予防のいずれに対しての適応を目指して健康成人での第 I 相試験（薬物動態相同性と安全性）、第 II 相試験（予防例のみ症例設定）及び薬物動態試験を行うために EMA 承認申請情報及び EPP 試験情報にて本治験が可能であるかを PMDA 薬事戦略相談に図り試験期間の短縮及びの円滑な進行を目的とする。

B. 研究方法

事前面談において、PMDA から「VOD 予防例と VOD 治療例を同一試験内で評価することは困難」との見解を受け、症例設定根拠もあいまいであれば、VOD 予防例だけに対象を絞るのも一案との提案を助言した。

PMDA 薬事戦略相談において、次の 5 項目について相談を受けた。

- ① 治験が開始可能である情報が充足しているか。
- ② 治療における有効性エビデンスの KEYTRIAL を EMA 申請の pivotal である propensity score を用いて対照群設定をした「第 III 相試験」として、予防については比較試験である「EPP 試験」とする事は適切か。
- ③ 薬物動態の測定方法は海外と同様な方法であるが、薬理活性を持った物質を測定しているか確信はないが、用量設定の根拠として使用可能か。
- ④ 第 I 相試験において、3 用量ではなく 2 用量で実施するのであればその解釈と問題点の補完方法の記載が必要である旨事前見解を頂いた。薬物動態の類似性の評価は DF の血中某度絶対値自体を欧米の PK 値と比較することではなく Tmax や AUC クリアランス, Cmax（分布容積）