

- 験者の選択基準を含む)
- (4) 被験者の治験への参加予定期間
- (5) 治験に参加する予定の被験者数
- (6) 予期される臨床上の利益および危険性または不便
- (7) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療
- (8) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は治験への参加を随時拒否または撤回することができること、また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと
- (9) 治験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること
- (10) 治験への参加を中止させる場合の条件または理由
- (11) モニター、監査担当者、治験審査委員会および規制当局が原医療記録を閲覧できること、その際、被験者の秘密は保全されること、また、同意文書に被験者が記名・捺印または署名することによって閲覧を認めたことになること
- (12) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- (13) 被験者の費用負担に関する内容
- (14) 被験者に金銭等が支払われる場合
- にはその内容
- (15) 治験責任医師/治験分担医師の氏名、職名および連絡先
- (16) 被験者が、治験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合または治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき、または連絡をとるべき医療機関の相談窓口
- (17) 被験者が守るべき事項
- (18) 当該治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会に置いて調査審議を行う事項その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項
- B-6. 被験者のプライバシー保護
- 被験者のプライバシー保護の観点から、本治験中は全てのデータを被験者識別コードと症例番号のみで特定した。データは解析の全過程においても同様にマスクして処理した。
- 実施医療機関は、被験者の秘密が保全されることを条件に、原資料等の治験に関連する全ての記録について、治験責任医師から指名されたモニタリング担当者または監査担当者、あるいは必要に応じ治験審査委員会による直接閲覧に供するものとした。また、本治験は治験薬提供者による医薬品承認申請を想定して実施されるが、承認審査の過程で厚生労働省等規制当局が症例記録と原資料との照合を要求した場合には、治験責任医師等はその要求を受け入れなければならない。ただし、この場合も被験者

の秘密は保全される。また、本治験の結果公表をする場合も被験者の秘密は保全されるものとする。

治験責任医師/治験分担医師は、原資料等の上記の直接閲覧および治験責任医師/分担医師による治験結果の公表を行うこと、その際、被験者のプライバシーが侵されることはないことを、あらかじめ被験者に説明し、同意を得ておかなばならない。

その他、業務上、被験者のプライバシーに関する情報を知り得る者は、その秘密を保全しなければならない、とした。

C. 研究結果

DF3mg/kg 投与においてにおいて、用量制限毒性は認められなかった。また、有害事象においては、AST、ALT において軽度の異常変動（上昇）が認められ、薬との因果関係は否定できなかった。他の項目においては、有害事象は認められなかった。また、線溶・凝固系においては、TFPI の上昇が見られたが、他の因子は DF による影響は見られなかった。薬物動態においては、血中濃度は検出限界以下であった。

D. 考察

DF3mg/kg において、軽度の肝機能障害が認められたが安全性に問題ないと思われた。次コホートの 6.25mg/kg に進むことが可能と思われた。

E. 結論

DF3mg/kg において、安全性に問題ないと思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

※ 添付資料 4～6 について

分担研究者以外の個人を特定できる情報及び機密情報に関してはマスキングを施した。

厚生労働科学研究費補助金
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
FMU-DF-001

実施計画書(抜粋)

《(治験責任医師)》

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 梅村 和夫

《(研究代表者)》

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 菊田 敦

機密情報に関する注意

本文書は機密情報です。本文書中には、治験の直接関係者等に限定して提供される情報が含まれます。このため、治験に参加される被験者から同意をいただく場合を除き、治験責任医師の事前の同意なしに、本治験と関係ない第三者に情報を開示することはできません。

最新版 作成年月日:2013年2月18日 第1.7版(Ver1.7)

作成 2012年9月18日 第1.0版(Ver1.0)
改訂 2012年9月25日 第1.1版(Ver1.1)
改訂 2012年11月20日 第1.2版(Ver1.2)
改訂 2012年12月10日 第1.3版(Ver1.3)
改訂 2013年1月9日 第1.4版(Ver1.4)
改訂 2013年1月23日 第1.5版(Ver1.5)
改訂 2013年2月1日 第1.6版(Ver1.6)

治験実施計画の要約

1. 治験名

健康成人に対するデフィプロタイド(以下 DF)の安全性試験および薬物動態試験

- ※ 本治験は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)のプロジェクトとして実施する。
- ※ 本治験実施計画書に記載の「研究代表者」とは、厚生労働科学研究費事業に申請した者である。
- ※ 本治験は医師主導治験として実施し、本治験結果に基づいてデフィプロタイドの安全性が確認された場合には第Ⅱ相試験を行い、同様に安全性有効性が確認された場合には治験薬提供者が承認申請を行う予定となっている。
- ※ 本書において、「治験責任医師」とは、厚生労働省令第 106 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」に定められた「自ら治験を実施しようとする者」または「自ら治験を実施する者」を指すものとする。

2. 目的

2-1 主要目的

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

2-2 副次目的

DF の線溶・凝固系への影響を評価する

2-3 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
測定ポイントは 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-1 antigen(total PAI-1), Protein C antigen, PF-4, TAT, Tx-B2, 6-keto PGF
 - ②日本での試験で追加予定項目：
Fibrinogen, FDP, D-dimer, α 2-PI, PIC, PT, APTT, plasminogen 活性、TFPI

3. 治験のデザイン

- (1) 2 用量レベルを設定したプラセボ対照非ランダム化第 I 相試験
- (2) DF に関連する薬物動態試験

4. 治験薬および治験薬提供者

- (1) 治験薬： 一般名「デフィプロタイド」(略称 DF)、
治験薬開発コード DF-01
- (2) 治験薬提供者： Gentium S.p.A.
Piazza XX Settembre, 2-22079, Villa Guardia(CO)- Italy

5. 対象

5-1 対象

健康成人男性

5-2 選択基準

- (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 50.0 kg 以上 96.0 kg 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

5-3 除外基準

- (1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患の既往歴を有し、治験の実施が被験者の安全性確保上問題がある
- (2) 薬物などに対する過敏症又は特異体質(ペニシリンアレルギーなど)がある
- (3) アルコール又は薬物依存がある
- (4) 感染症検査(HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査[STS、TP 抗体]、HIV 抗原・抗体)により異常を確認
- (5) 採血既往について以下のいずれかを満たす
 - ・ スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った
 - ・ スクリーニング検査前 84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った
 - ・ スクリーニング検査前 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った
 - ・ スクリーニング検査前 14 日以内に成分採血を行った
 - ・ スクリーニング検査より後、入院時検査より前に全血採血及び成分採血を行った
- (6) スクリーニング検査前 120 日以内及びスクリーニング検査以降に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた
- (7) 治験薬投与前 28 日以内に他の医師からの医療行為を受けた
- (8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した(来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など)

6. 投与量および投与スケジュール

6-1 治療計画

DF の投与量は 3mg/kg(コホート 1)と 6.25mg/kg(コホート 2)の 2 用量とする。

DF 投与量(mg)の 6/5 倍量を全量が 30mL となるように生理食塩水で希釈し、シリンジに充填、このうちの 25mL をシリンジポンプにて 12.5mL/h(120 分)で投与する。

6-2 プロトコール治療中止基準

下記の場合には投与を中止し、適切な処置を講ずる。

- (1) DF 投与中、あるいは投与後、DF によると思われる用量制限毒性が生じた
- (2) DF 投与中、被験者が投与中止を希望した
- (3) その他、プロトコール違反が判明したり、不適格が判明した場合など

8-3有害事象の調査項目

治験中に有害事象が発現した場合、次の表に示す項目を調査し、記録する。

調査項目	調査内容		
有害事象の内容	有害事象名、発現日(または発現日時)		
有害事象に対する処置	処置の有無及び「あり」の場合は治療の内容、治験薬の投与の継続・中止、用法・用量の変更		
転帰	転帰の区分、転帰の確認日、消失日		
	転帰の区分	回復	有害事象が消失し、被験者が発現前の状態に回復した場合
		軽快	有害事象がほぼ消失し、被験者が発現前に近い状態に戻った場合
		未回復	有害事象が消失せず、被験者が発現時と同様な状態にある場合(不変)
	回復したが後遺症有	有害事象は消失したが、被験者に後遺症がある場合	
	死亡	治験責任医師が有害事象と死亡との関連がある、または否定できないと考えている場合を指し、原疾患の悪化などにより死亡した場合は該当しない	
	不明	情報がなく、不明の場合	
重症度	軽度	日常生活に支障なく、耐える程度(Grade1※)	
	中等度	日常生活に支障を生じる程度(Grade2※)	
	重度	日常生活を不可能にする程度(Grade3および4※)	
重篤性 重篤な有害事象の定義	重篤である(以下の重篤な有害事象の定義による)/重篤でない		
	1.死亡		
	2.死亡につながるおそれのあるもの		
	3.治療のため病院又は診療所への入院、または入院期間の延長が必要とされるもの		
	4.障害		
	5.障害につながるおそれのあるもの		
	6.上記1-5に掲げる症例に準じて重篤であるもの 例えば、CTCAE v4.0-JCOGに基づき判定された、Grade3以上の未知の副作用など。		
7.後世代における先天性の疾病または異常			
治験薬との因果関係 因果関係の区分	因果関係の区分(以下の因果関係区分による)		
	関連有	有害事象発現と本薬剤投与に合理的な時間的相関があり、患者の状態や本剤以外の要因(原疾患、合併症、併用薬など)によると判断することが妥当ではなく、本剤との関連性を否定できない場合	
		有害事象発現と本薬剤投与に合理的な時間的相関があり、本剤または類似化合物で知られている反応ないし、薬理作用として説明できる場合	
関連無	有害事象発現と本薬剤投与に合理的な時間的相関がない場合、または有害事象発現が患者の状態や本剤以外の要因(原疾患、合併症、併用薬など)によると判断することが妥当であり、本剤との関連性を否定できる場合		

※CTCAEver4

8-4副作用の定義

有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連有」と判定されたものを、副作用として取り扱う。

8-5有害事象発生時の対応

治験責任医師／治験分担医師は、有害事象を観察した場合には速やかに適切な処置を講ずる。なお、有害事象に対する医療行為が必要となった場合には被験者にその旨伝えなければならない。また、重篤な有害事象が発生した場合は「9-3 重篤な有害事象が発生した場合の措置」に従う。

8-6 妊娠・妊産婦及び出産の情報入手時の対応

投与終了後7日間の非常に有効な避妊法を実施する避妊期間を設定しており、避妊期間の受精と想定されるパートナーの妊娠判明の場合は、参加者から治験責任医師に報告をしていただく。

8-7 早期死亡例の定義

治験中または治験薬の最終投与後30日以内に死亡した症例を早期死亡例と定義し、「9-3 重篤な有害事象が発生した場合の措置」に従い直ちに手続きを行う。

9. 有害事象発生時の対応

9-1 予想される副作用および薬物相互作用

本治験薬の予想される副作用および薬物相互作用は本計画書および治験薬概要書に記載した。

なお、有害事象のうち、治験薬概要書に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質や重篤度が記載内容と一致しないものを、“予測できない有害事象”と定義する。

9-2 発生頻度の高い副作用への対処

これまでの投与例の有害事象より健康成人において、治療が必要なDF関連有害事象の発生は予想されない。採血部位の血腫、注射部位の血管外漏出による腫脹などの発生時は当該部位の冷却、保温などを行う。頭痛、嘔気、下痢などの発生時は軽微な症状の場合は介入による副作用の出現とのバランスを考え、可能な限り経過観察とする。

9-3 重篤な有害事象が発生した場合の措置

治験責任医師／治験分担医師は、有害事象を認めた場合、被験者のリスクを最低限にするよう、速やかに適切な診断と処置を行う。同時に下記に該当する重篤な有害事象と判断した場合には速やかに実施医療機関の長に口頭または文書（「重篤な有害事象報告」）を用いて報告する（24時間以内）。ただし、口頭での報告の場合には速やかに報告書を作成し、実施医療機関の長、研究代表者並びに治験薬提供者に報告する。また、薬事法施行規則第273条に基づき、厚生労働大臣への報告の必要性を判断する。

治験責任医師／治験分担医師は、治験の継続等について治験審査委員会の意見に基づき、実施医療機関の長の指示を受ける。また、発現した有害事象については、可能な限り追跡調査を行い、必要な場合には追加報告書を初回報告と同様に研究代表者並びに治験薬提供者に報告する。

治験責任医師および研究代表者は、効果安全性評価委員会に対し、重篤な有害事象の報告を行うと共に、本治験の継続、変更または中止について諮問できる。

〔重篤な有害事象〕

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながるおそれのあるもの
- (3) 治療のため病院又は診療所への入院、または入院期間の延長が必要とされるもの
- (4) 障害
- (5) 障害につながるおそれのあるもの
- (6) (1)から(5)に掲げる症例に準じて重篤であるもの
例えば、CTCAE v4.0 - JCOGに基づき判定された、Grade 3以上の未知の副作用など。
- (7) 後世代における先天性の疾病又は異常

10. 薬物動態解析および薬力学的解析

(1) 目的:

- ①薬物動態解析: DF の薬物動態
- ②薬力学的解析: 線溶・凝固系因子への影響

(2) 採血ポイント

①薬物動態解析:

採血日	DF 投与日						
検体番号	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7
DF	0分	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

②薬力学的解析:

採血日	DF 投与日		DF 投与翌日
検体番号	No.8	No. 9	No. 10
線溶・凝固因子	0分	2時間 (終了直後)	24時間

(3) 測定物質: DF および2-3-3)項目

(4) 測定パラメータ(DF): C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-24} 、 $T_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、全身クリアランス、分布容積

11. 目標症例数

1用量につき実薬8例、プラセボ2例、全20例

12. 治験実施期間

平成25年1月～平成25年6月

13. 治験責任医師および実施医療機関

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 探索的臨床研究部
部長 梅村 和夫
〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

デフィブロタイド(DF)の治験に関する 同意説明文書・同意書

これは、デフィブロタイドの治験に参加するかどうかを
あなた自身で決めていただくための説明文書です。

<<治験課題名>>

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】

臨床研究管理センター

探索的臨床研究部 (部長) 氏名 ^{うめむら}梅村 ^{かずお}和夫

この治験であなたを担当する医師

氏名 ■■■■■ 氏名 ■■■■■ 氏名 ■■■■■

氏名 ■■■■■ 氏名 ■■■■■ 氏名 ■■■■■

氏名 ■■■■■ 氏名 ■■■■■ 氏名 ■■■■■

氏名 _____

連絡先 探索的臨床研究施設 ■■■■■
(夜間・休日 ■■■■■)

この治験やお薬に関してわからないことや疑問点がありましたら、
遠慮せず担当の医師にお聞き下さい。

【治験相談窓口】 TEL. ■■■■■
(平日、午前 8 時 30 分から午後 5 時まで)

治験についてわからないことや疑問な点がありましたら、
探索的臨床研究施設の相談窓口へ遠慮せずお聞き下さい。

作成日：2012年 9月 19日 版番号：Ver1.0
改訂日：2012年 10月 2日 版番号：Ver1.1
改訂日：2012年 11月 20日 版番号：Ver1.2
改訂日：2012年 12月 10日 版番号：Ver1.3
改訂日：2013年 1月 23日 版番号：Ver1.4

治験実施計画書番号：FMU-DF-001
最新版作成日：2013年 2月 4日
版番号：Ver1.5

目次

I. 治験に参加するかどうかは、あなたの自由意思	2
II. ^{ちけん} 治験とは	2
III. 人権保護に関すること	3
IV. 治験の内容	4
1. 治験薬について	4
2. 治験の目的	4
3. 治験の内容（方法）	5
4. 予想される効果と副作用	10
5. あなたが治験に参加する期間	13
6. 治験に参加する予定の治験参加者数	13
7. あなたに守って頂きたいこと	14
8. 治験への参加の中止について	15
9. 治験協力費について	16

I. 治験に参加するかどうかは、あなたの自由意思

この同意説明文書は、治験「健康成人に対するデフィプロタイド(DF)の安全性試験および薬物動態試験」の内容を説明し、あなたがこの治験に参加されるかどうかを確認するものです。治験の目的・方法・期間および本治験薬の性質・作用・効果・予想される副作用などについて説明しますので、十分にご理解いただいた上で、参加してもよいと思われた場合には、同意書に署名し日付を記入して担当医師にお渡し下さい。

II. 治験とは

私たちは病気になると、薬を飲んだり塗ったりします。薬による病気の治療や予防は、20世紀後半からめざましい進歩をとげました。しかし、全ての病気が制圧できたわけではありません。健康や生命を脅かすさまざまな病気に対して、今も新しい、より良い薬を待ち望んでいる患者さんが数多くおられるのです。このため、新しい薬を開発する努力が世界中で続けられています。

薬は多くの「薬の候補」について、有効性（効き目）と安全性が調べられ、人々の命や健康に役立つことが証明されたものだけが国（厚生労働省）から薬（医薬品）として認められ、世に出るようになります。「薬の候補」から、実際に病院で患者さんに使われるようになるまでには、動物実験をはじめ様々な試験にパスしなければなりません。最終的には人に投与して有効性と安全性を調べることになります。この人に対して行われる試験を「治験」と言います。

一般に治験は次のような方法で行われます。

【第Ⅰ相試験】

少人数の健康な成人ボランティアに、治験薬（薬の候補）をごく少量から投与し、安全性を調べます。また、治験薬がどの位体内に吸収され、どの位の時間で体外に排出されるのかも調べます。

【第Ⅱ相試験】

患者さんに対して、本当に病気を治す効果があるのか、どのような効き方をするのか、副作用は許される範囲か、また、どの程度の量やどのような使い方をすれば良いのかなどを確認します。

【第Ⅲ相試験】

より多くの患者さんに対して、有効性や安全性を最終的に調べ、効果の範囲や標準的な使い方を確定します。

これらの試験では、現在使われている標準的な薬あるいは有効成分が入っていない薬と比較することがあります。

今回の治験は、このうち【第Ⅰ相試験】に相当します。

いずれの試験も、試験に参加された患者さんの安全を保護すると同時に、患者さんの当然の権利を最大限守るために、国の定めたルール（医薬品の臨床試験の実施の基準：GCPと言います）に従って行われます。

Ⅲ. 人権保護に関すること

1. 同意について

この治験への参加に同意するかどうかは、あなたの自由意思によって決めるものです。同意していただけない場合でも、そのために不利益を受けることはありません。また、この治験に参加することに同意していただいた場合でも、あなたまたは親族の自由意思により、この治験への参加をいつでも取り止めることができます。この場合でも、一切不利益を受けることはありません。

2. 健康被害について

この治験期間中または終了後に、この治験により何らかの健康被害を被った場合には、適切な治療および補償が受けられます。ただし、健康被害の原因が治験以外にあることが明らかな場合には補償されません。また、投与中および投与後の安静を守らなかったり、医師の指示に従わなかったなど、同意者であるあなたの故意または過失により、その健康被害が発生した場合は補償されなかったり、補償が制限されることがあります。

3. 治験審査委員会について

この治験の計画内容については、当院の治験審査委員会*で人権と安全性に最大限の考慮をして科学性および倫理性が審議され、承認されています。治験審査委員会の詳細は当院の臨床研究管理センターのホームページからご覧いただけます。

*【名称】浜松医科大学医学部附属病院治験審査委員会

【設置者】浜松医科大学医学部附属病院長

【所在地】静岡県浜松市東区半田山一丁目 20 番 1 号

【ホームページ】

<http://www2.hama-med.ac.jp/w6a/trial/index.html>

4. 新たな情報提供について

この治験に関して、あなたにとって重要と考えられる新しい情報が得られた場合には、速やかにお知らせします。

5. 結果の公表における個人情報の保護について

この治験で得られた結果（同意を撤回した場合など途中で治験を中止した場合でも、その時まで）および治験前の検査結果の一部が医学論文や厚生労働省へ提出する資料の一部として公表されることがあります。また、当院の治験審査委員会や厚生労働省の担当者および品質管理のためのモニターや監査担当者がカルテなどの診療録^{しんりょうろく}を確認することがありますが、あなたの住所、氏名、電話番号などを含めプライバシーは厳重に守ります。なお、あなたが同意書に署名した場合は上記の書類^{えつらん}の閲覧^{えんらん}についても同意されたこととなります。

IV. 治験の内容

1. 治験薬について

今回、あなたにご協力をお願いするお薬「デフィプロタイド」は、肝中心静脈閉塞症（VOD）という病気を治療する薬です。白血病などの患者さんが、薬で治療（化学療法と言います）した後に、造血細胞移植（他の人や自分の血液を作るもとなる造血幹細胞という細胞を移植する）という治療を行うことがあります。その際 VOD が起こることがあります。VOD というのは、白血病などの患者さんの化学療法で傷ついた血管に、小さな血栓（血の塊）ができる病気です。デフィプロタイドはこの傷ついた血管の表面の傷や炎症を落ち着かせることで、そこに血栓ができるのを防ぐ効果が期待されている薬です。これまでの薬のように血を固まらなくする作用を持たないので、安全に使えることが期待され、2012 年のヨーロッパの造血細胞移植の治療指針（EBMT Handbook2012revised edition）では VOD に対してこの薬の使用が第一に勧められています。

2. 治験の目的

この治験では、20歳から45歳までの日本人健康成人男性のボランティア20名の方に、デフィプロタイド を体重1kg あたり3.0 mg、6.25 mg 含む溶液、またはプラセボ（見かけは同じですが、デフィプロタイド の有効成分が含まれていない薬剤）を、静脈内に2時間の点滴で投与し、その安全性と薬の有効成分が体内でどのような動きを示すか（薬物動態）、また薬がどのくらい効いているのか（薬力学）を調べることを目的としています。

この治験は、投与量ごとに2コホートに分けられ（表 1）、あなたにはそのいずれかのコホートに参加をお願いします。各コホートともにデフィプロタイドを投与される方が8名、プラセボを投与される方が2名の計10名の方に参加していただきます。コホート1から開始し、コホート1の終了後にデフィプロタイドの安全性を検討し、問題がないことを確認した後、コホート2が実施されます。

表 1. 各コホートの内訳

コホート	投与量(mg/kg) ^{a)}	投与方法	投与時間	被験者数
1	3.0	点滴	2時間	実薬8名、プラセボ2名
2	6.25	点滴	2時間	実薬8名、プラセボ2名

a) 体重1kgあたりの投与量

なお、コホート1の事後検査終了後、安全性を検討した結果、予定する次のコホートの用量（6.25 mg/kg）を実施する際に、臨床検査値の異常や、副作用の発生する可能性が高いと判断した場合は、「試験を中止する」場合もあります。

この治験は、プラセボとデフィプロタイドを用いた単盲検法で行います。単盲検法とは、あなたに投与された薬剤がプラセボかデフィプロタイドかは、あなたにはわか

らないようにして、薬の安全性や有効性を評価する際、あなたの先入観が入らないようにする治験方法です。

3. 治験の内容（方法）

(1) スクリーニング検査

同意書に署名していただいた方に表2に示す検査を受けていただき、治験に適しているかどうかを調査させていただきます（この検査をスクリーニング検査といいます）。

表2. スクリーニング検査の検査項目

項目	観察・検査項目	
同意	本治験参加への同意取得日	
被験者背景 (選択・除外基準の確認)	生年月日、性別、薬物に対する過敏症もしくは特異体質の有無および内容、飲酒習慣の有無、喫煙習慣の有無、アルコール摂取の有無、薬物依存の有無、既往歴の有無および内容、服薬歴、合併症の有無および内容、合併症に対する処置の有無および内容、スクリーニング検査1年以内の採血歴、治験参加歴、投与前28日以内の他の医師の医療行為の有無	
診察・問診	自覚症状・臨床所見(PS)	
計測・バイタルサイン	身長、体重、血圧、脈拍数(仰向けで測定)、体温(わきの下で測定)	
臨床検査	血液学的検査	白血球数、赤血球数、血中ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画(好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球)
	血液生化学検査	総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ GTP、ALP、LDH、CK(CPK)、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、総コレステロール、TG、グルコース(血糖)
	尿検査	比重、pH、蛋白定性、糖定性、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血
	その他の検査	感染症検査(HBs抗原、HCV抗体、梅毒検査[STS、TP抗体]、HIV抗原・抗体)
心電図検査	標準12誘導心電図	

この治験では、スクリーニング検査前に、文書による同意をいただいた方で、以下の基準にあてはまる健康な方に参加をお願いしています。

【参加いただくための確認事項（選択基準）】

1. 性別：男性（日本人）
2. 年齢：20歳以上、45歳以下の方（同意書に記入いただいたときの満年齢）
3. 体重：体重が50.0kg以上96.0kg未満の方
4. BMI：BMIが18.5以上、25.0未満の方
5. 薬：最近(6日以内に)薬剤の使用をしていない方

【以下にあてはまると参加いただけません（除外基準）】

1. 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患の既往歴があり、治験の実施があなたの安全性確保上問題があると治験責任医師または治験分担医師が判断した方

2. 薬物などに対する過敏症または特異体質(ペニシリンアレルギーなど)のある方
3. アルコールまたは薬物依存の方
4. 感染症検査 (HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査[STS、TP 抗体]、HIV 抗原・抗体)の結果、異常が認められた方
5. スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った方、または 84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った方、または 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った方、または 14 日以内に成分採血を行った方
6. スクリーニング検査前 120 日以内およびスクリーニング検査以降に他の治験に参加されて治験薬の投与を受けた方
7. 治験薬投与前 28 日以内に他の医師からの医療行為を受けた方
8. その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験参加に不相当と判断した方

スクリーニング検査の結果、治験参加に適していると判断された方には、治験薬投与前日に入院時検査を受けていただきます。同意説明以降の治験スケジュールを以下に示します(表 3)。入院は投与前日から投与翌日までの 2 泊 3 日です。また、事後検査のために投与 7-10 日後に来院をしていただきます。

また、スクリーニング検査の結果、あなたが治験参加に適しているかどうかを、直接あなたにお知らせします。もし、異常が認められた場合には、医師があなた個人に適切なアドバイスを行います。また、あなたのプライバシーの保護には十分に配慮をします。

表 3. 観察・検査スケジュール

投与タイミング	投与前 28日 以内	入院期間(2泊3日)										事後検査 観察終了時
		入院日 (投与前日)	投与日					投与 1日後	24 時間	7-10 日		
			投与前	投与中		投与終了後						
経過時間	初回 受診											
治験参加の同意	○	○										
治験薬点滴				←————→								
問診・診察	○	○	○	←————→							○	○
バイタル	身長・BMI	○										
	体重	○	○									○
	体温	○	○	○							○	○
	血圧	○	○	○							○	○
	脈拍	○	○	○							○	○
PS	○	○	○							○	○	
12 誘導心電図	○											○
臨床検査	感染症	○										
	血液学検査	○	○								○	○
	血液生化学検査	○	○								○	○
尿検査	○	○								○	○	
評価項目採血	薬物動態			○	○	○		○	○	○	○	
	薬力学			○				○			○	

投与 1 日後の診察結果・バイタル・臨床検査を確認後退院

(2) 入院時検査

本治験の参加に適しているかどうかを再度治験責任医師または治験分担医師が判断するために、投与前日に表4に示した入院時検査を受けていただきます。

この診察、検査の結果から、本治験の参加に適していると判断された方は、引き続き入院していただきます。なお、治験薬投与予定の方が、体調不良や投与日の投与前最終検査の結果などから本治験の参加が不適格となられる場合もあるため、本治験に参加いただく予定人数を満たすために補欠の治験参加者となられた方も入院して待機していただきます。ご承知いただくとともに体調の維持に十分注意してください。

表4. 入院時検査の検査項目

項目	観察・検査項目
同意再確認	本治験参加への同意再取得日
被験者背景 (除外基準の確認)	生年月日、性別、薬物に対する過敏症もしくは特異体質の有無および内容、飲酒習慣の有無、喫煙習慣の有無、アルコール摂取の有無、薬物依存の有無、既往歴の有無およびその内容、服薬歴、合併症の有無および内容、合併症に対する処置の有無および内容、スクリーニング検査1年以内の採血歴、治験参加歴、投与前28日以内の他の医師の医療行為の有無
診察・問診	自他覚症状、臨床所見(PS)
計測・バイタルサイン	体重、血圧、脈拍数(仰向けで測定)、体温(わきの下で測定)
血液学的検査	白血球数、赤血球数、血中ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画(好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球)
臨床検査 血液生化学検査	総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ GTP、ALP、LDH、CK(CPK)、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、総コレステロール、TG、グルコース(血糖)
尿検査	比重、pH、蛋白定性、糖定性、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血

(3) 投与前最終検査(投与日)

投与日の朝に、表5に示す治験薬投与前最終検査を受けていただき、この検査結果をもとに治験責任医師または治験分担医師がこの治験への参加の適否を最終判定します。その結果、参加していただけない場合もありますが、その場合は理由を説明させていただきます。また、補欠の治験参加者の方は、治験薬投与予定の方全員の投与が始まった後に退院していただきます。

表5. 投与前最終検査の項目

項目	観察・検査項目
診察・問診	自他覚症状、臨床所見(PS)、注射部位反応の観察
計測・バイタルサイン	血圧、脈拍数(仰向けで測定)、体温(わきの下で測定)
薬物動態	薬物動態用採血
薬力学	薬力学用採血

(4) 治験薬の投与とその後のスケジュール

① 薬の投与

この治験では、表 6 に示しますように参加される 20 名の方にコホート 1、コホート 2（各コホート 10 名）のいずれかに参加していただきます。

各コホートで指定したお薬の投与量を調製し、あなたの腕の静脈内に点滴用の注射針を挿入し、シリンジポンプで 2 時間点滴します。

表 6. 各コホートにおけるお薬の投与量と人数

コホート	1 日の投与量 (mg/kg)	投与液量	投与時間	注射の方法	被験者数
1	3.0	25 mL	2 時間	点滴	実薬 8 名、プラセボ 2 名
2	6.25	25 mL	2 時間	点滴	実薬 8 名、プラセボ 2 名
合 計					20 名

体重 1 kgあたりの投与量を示しています

②お薬の投与が終了した後のスケジュール

投与終了後、1 時間程度は静脈内に点滴用の注射針を留置した状態で横になってベッドで安静にさせていただきます。点滴用の注射針を留置している間は、治験責任医師、治験分担医師またはスタッフが定期的に点滴用の注射針を留置している部位の状況を確認します。1 時間以降は、スタッフが指示する範囲内での移動は可能です。

投与翌日に治験責任医師または治験分担医師があなたの健康状態に問題がないことを確認した後、退院していただきます。

表 7. 入院期間中の検査の項目

項目	観察・検査項目	
診察・問診	自覚症状、臨床所見(PS)、注射部位反応の観察	
バイタルサイン	血圧、脈拍数（仰向けで測定）、体温（わきの下で測定）	
臨床検査	血液学的検査	表 4 に示す血液学的検査と同じ項目について測定する。
	血液生化学検査	表 4 に示す血液生化学検査と同じ項目について測定する。
	尿検査	表 4 に示す尿検査と同じ項目について測定する。
薬物動態	薬物動態用採血	
薬力学	薬力学用採血	

③事後検査

治験責任医師または治験分担医師が退院後のあなたの健康状態を確認するために、退院7～10日後にもう一度来院していただきます。本治験に参加していただいた方々について、本治験を終了しても問題がないかを調べる検査であり、検査の内容は表8に示す項目を実施します。

表8. 事後検査の項目

検査項目		観察・検査項目
診察・問診		自覚症状、臨床所見(PS)、注射部位反応の観察
バイタルサイン		体重、血圧、脈拍数（仰向けで測定）、体温（わきの下で測定）
心電図検査		標準 12 誘導心電図
臨床検査	血液学的検査	表4に示す血液学的検査と同じ項目について測定する。
	血液生化学検査	表4に示す血液生化学検査と同じ項目について測定する。
	尿検査	表4に示す尿検査と同じ項目について測定する。

④追跡検査

退院時や事後検査時の健康状態の確認で異常が認められた場合または治験責任医師または治験分担医師が必要と判断した場合には追跡検査を行います。

⑤採血について《スクリーニング検査～事後検査》

採血量および採血回数については、表9に示すとおりです。採血量については、再度採血する場合、採血回数や採血量が異なることがあります。

表9. 採血量および採血回数

時期	検査項目	1回採血量(mL)	コホート1～2	
			採血回数	採血量
スクリーニング検査	臨床検査	9	1	9
	感染症検査	3	1	3
入院時検査	臨床検査	9	1	9
投与日～退院日	臨床検査	9	1	9
	薬物動態	5.4	7	37.8
	薬力学	25.7	3	77.1
事後検査	臨床検査 ¹⁾	9	1	9
総計		—	12	153.9

複数の検査項目の採血を同時に行う時点は、1回として示しています。

4. 予想される効果と副作用

(1) 予想される効果

この治験には健康な方に参加していただきますので、お薬を投与することによる治療効果はありません。

(2) 予想される副作用

お薬によって生じる反応の症状（有害事象といいます）やその程度は人によってさまざまです。

デフィブロタイドは体内の傷ついた血管の表面の傷や炎症を和らげる薬ですので、傷ついた血管のない、健康な方には通常、特別な作用はありません。

① 治験で認められた有害事象と副作用

② 患者さんで認められた副作用

第Ⅱ相無作為化非盲検用量反応試験（プロトコール99-118）において2つの用量25 mg/kg/日と40 mg/kg/日の有効性および安全性が149人の患者で評価されました。この試験ではデフィブロタイドに関連する計12件の重症副作用が認められました。内訳は低血圧（4件）、びまん性肺胞出血（4件）、また、肺出血（2件）、中枢神経系の出血（1件）、胃腸出血（1件）でした。またデフィブロタイドに起因する中等症の副作用20件が発生し、出血（3件）、低血圧（2件）、肺出血（1件）、びまん性肺胞出血（1件）、消化管出血（8件）、鼻出血（2件）、血尿（1件）、喀血（1件）、悪心（1件）でした。

2006-05試験では臨床的に重度VODと診断された成人および小児患者にデフィブロタイド25 mg/kg/日を投与する前向き試験として行われています。少なくとも1回の投与を受け、安全性データが報告されている279例を対象として行われた中間解析の結果、副作用は計60例（22%）で計81件発現し、最も多く認められたのは肺出血（17件、被験者の6%）、低血圧（10件、4%）、胃腸出血（9件、3%）、鼻出血（7件、3%）、血尿（7件、3%）、脳出血（6件、2%）でした。死亡に至った有害事象のうちデフィブロタイドとの関連性を否定できないと判定されたものは5例（2%）であり、出血および低血圧（1例）によるものでした。