

3. 臨床所見

【第1コホート 3mg/kg 実薬またはプラセボ】

自覚症状	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 (プラセボ) 鼻汁 Grade1

【第2コホート 6.25mg/kg 実薬またはプラセボ】

自覚症状	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	全症例なし	全症例なし	全症例なし	全症例なし

4. 臨床検査値

血球検査（基準値：浜松医科大学附属病院 G: CTCAE Grade）

【第1コホート 3mg/kg 実薬】

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
			実薬	実薬	実薬	実薬	実薬
白血球数	投与前日	8	7	1	0	1	0
	投与翌日	8	7	0	1	1	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
好中球	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
好酸球	投与前日	8	6	1	1	2	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	0	1	1	0
好塩基球	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
単球	投与前日	8	7	0	1	1	0
	投与翌日	8	7	0	1	1	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
リンパ球	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
血小板数	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
赤血球	投与前日	8	7	0	1	1	0
	投与翌日	8	7	0	1	1	0
	観察期間終了時	8	7	0	1	1	0
血中ヘモグロビン濃度	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
ヘマトクリット値	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	7	0	1	1	0
	観察期間終了時	8	6	0	2	2	0

4. 臨床検査値

血球検査（基準値：浜松医科大学附属病院 G：CTCAE Grade）

【第2コホート 6.25mg/kg 実薬】

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
			実薬	実薬	実薬	実薬	実薬
白血球数	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
好中球	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
好酸球	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	0	1	1	0
好塩基球	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
単球	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	0	1	1	0
リンパ球	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
血小板数	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	1	0	1	0
赤血球	投与前日	8	7	0	1	1	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	6	0	2	2	0
血中ヘモグロ ビン濃度	投与前日	8	7	0	1	1	0
	投与翌日	8	7	0	1	1	0
	観察期間終了時	8	7	0	1	1	0
ヘマトクリット 値	投与前日	8	7	0	1	1	0
	投与翌日	8	7	0	1	1	0
	観察期間終了時	8	7	0	1	1	0

4. 臨床検査値

血球検査（基準値：浜松医科大学附属病院 G：CTCAE Grade）

【プラセボ】

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
			プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ
白血球数	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
好中球	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
好酸球	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
好塩基球	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
単球	投与前日	4	3	0	1	1	0
	投与翌日	4	3	0	1	1	0
	観察期間終了時	4	3	0	1	1	0
リンパ球	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
血小板数	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
赤血球	投与前日	4	3	0	1	1	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
血中ヘモグロビン濃度	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	3	1	0	1	0
ヘマトクリット値	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	3	1	0	1	0

4. 臨床検査値

生化学検査（基準値：浜松医科大学附属病院 G：CTCAE Grade）

【第1コホート 3mg/kg 実薬】

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
			実薬	実薬	実薬	実薬	実薬
総蛋白	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	7	1	0	1	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
アルブミン	投与前日	8	6	2	0	2	0
	投与翌日	8	7	1	0	1	0
	観察期間終了時	8	3	5	0	5	0
総ビリルビン	投与前日	8	7	1	0	1	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	1	0	1	0
AST	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	1	0	1	0
ALT	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	1	0	1	0
γ GTP	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	7	0	1	1	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
ALP	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
LDH	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
CK(CPK)	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	1	0	1	0
BUN	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	0	1	1	0
Cre	投与前日	8	6	0	2	2	0
	投与翌日	8	7	0	1	1	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
Na	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
K	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0

4. 臨床検査値 (つづき)

生化学検査 (基準値: 浜松医科大学附属病院 G: CTCAE Grade)

【第1コホート 3mg/kg 実薬】

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
			実薬	実薬	実薬	実薬	実薬
Cl	投与前日	8	7	0	1	1	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
Ca	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
総コレステロール	投与前日	8	6	1	1	2	0
	投与翌日	8	6	0	2	2	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
TG	投与前日	8	7	0	1	1	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	1	0	1	0
グルコース (血糖)	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
尿比重	投与前日	8	5	3	0	3	0
	投与翌日	8	7	1	0	1	0
	観察期間終了時	8	3	4	1	5	0
尿pH	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
尿蛋白定性	投与前日	8	5	3	0	3	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	4	4	0	4	0
尿糖定性	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
ウロビリノーゲン	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
ビリルビン	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
ケトン体	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	1	0	1	0
潜血	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0

4. 臨床検査値

生化学検査（基準値：浜松医科大学附属病院 G：CTCAE Grade）

【第2コホート 6.25mg/kg 実薬】

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
			実薬	実薬	実薬	実薬	実薬
総蛋白	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	4	0	4	4	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
アルブミン	投与前日	8	6	2	0	2	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	5	3	0	3	0
総ビリルビン	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
AST	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
ALT	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
γ GTP	投与前日	8	6	1	1	2	0
	投与翌日	8	6	1	1	2	0
	観察期間終了時	8	7	0	1	1	0
ALP	投与前日	8	7	1	0	1	0
	投与翌日	8	7	1	0	1	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
LDH	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
CK(CPK)	投与前日	8	7	1	0	1	0
	投与翌日	8	7	0	1	1	0
	観察期間終了時	8	7	1	0	1	0
BUN	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	0	1	1	0
Cre	投与前日	8	7	0	1	1	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
Na	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
K	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0

4. 臨床検査値 (つづき)

生化学検査 (基準値: 浜松医科大学附属病院 G: CTCAE Grade)

【第2コホート 6.25mg/kg 実薬】

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
			実薬	実薬	実薬	実薬	実薬
Cl	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
Ca	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
総コレステロール	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	7	0	1	1	0
	観察期間終了時	8	7	0	1	1	0
TG	投与前日	8	6	1	1	2	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	0	1	1	0
グルコース (血糖)	投与前日	8	7	1	0	1	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
尿比重	投与前日	8	2	4	2	6	0
	投与翌日	8	6	0	2	2	0
	観察期間終了時	8	6	2	0	2	0
尿pH	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
尿蛋白定性	投与前日	8	3	5	0	5	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	1	0	1	0
尿糖定性	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
ウロビリノー ゲン	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
ビリルビン	投与前日	8	8	0	0	0	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	8	0	0	0	0
ケトン体	投与前日	8	7	1	0	1	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	1	0	1	0
潜血	投与前日	8	7	1	0	1	0
	投与翌日	8	8	0	0	0	0
	観察期間終了時	8	7	1	0	1	0

4. 臨床検査値

生化学検査（基準値：浜松医科大学附属病院 G：CTCAE Grade）

【プラセボ】

検査項目	時期	計	正常値	基準値外高値	基準値外低値	G1	G2
			プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ
総蛋白	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	3	1	0	1	0
アルブミン	投与前日	4	1	3	0	3	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	1	3	0	3	0
総ビリルビン	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
AST	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
ALT	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
γ GTP	投与前日	4	3	0	1	1	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
ALP	投与前日	4	3	0	1	1	0
	投与翌日	4	3	0	1	1	0
	観察期間終了時	4	3	0	1	1	0
LDH	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
CK(CPK)	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	3	1	0	1	0
BUN	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
Cre	投与前日	4	3	0	1	1	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
Na	投与前日	4	3	0	1	1	0
	投与翌日	4	3	0	1	1	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
K	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	3	1	0	1	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0

4. 臨床検査値（つづき）

生化学検査（基準値：浜松医科大学附属病院 G：CTCAE Grade）

【プラセボ】

検査項目	時期	計	正常値	基準値外高値	基準値外低値	G1	G2
			プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ
Cl	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
Ca	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
総コレステロール	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
TG	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
グルコース（血糖）	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
尿比重	投与前日	4	2	2	0	2	0
	投与翌日	4	2	2	0	2	0
	観察期間終了時	4	1	3	0	3	0
尿pH	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
尿蛋白定性	投与前日	4	3	1	0	1	0
	投与翌日	4	2	2	0	2	0
	観察期間終了時	4	2	2	0	2	0
尿糖定性	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
ウロビリノーゲン	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
ビリルビン	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
ケトン体	投与前日	4	4	0	0	0	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0
潜血	投与前日	4	3	1	0	1	0
	投与翌日	4	4	0	0	0	0
	観察期間終了時	4	4	0	0	0	0

4. DLT 判定

【第1コホート 3mg/kg 実薬またはプラセボ】

症例	DLT 発現有無	最終判定結果 (2013/4/19)
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

【第2コホート 6.25mg/kg 実薬またはプラセボ】

症例	DLT 発現有無	最終判定結果 (2013/7/9)
201	なし	DLT なし
202	なし	DLT なし
204	なし	DLT なし
205	なし	DLT なし
206	なし	DLT なし
208	なし	DLT なし
209	なし	DLT なし
211	なし	DLT なし
212	なし	DLT なし
213	なし	DLT なし

5. 薬物動態：DF の薬物動態

【第1コホート 3mg/kg 実薬またはプラセボ】

症例	DF血漿中濃度(μ g/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

【第2コホート 6.25mg/kg 実薬またはプラセボ】

症例	DF血漿中濃度(μ g/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
201	-	-	-	-	-	-	-
202	ND	17.61	20.02	18.22	13.15	10.23	ND
204	ND	17.52	18.67	16.77	12.43	10.01	ND
205	-	-	-	-	-	-	-
206	ND	18.54	22.49	20.82	14.44	10.54	ND
208	ND	26.79	30.03	27.30	18.03	11.63	ND
209	ND	16.49	19.08	17.61	13.29	ND	ND
211	ND	16.15	17.78	15.72	10.67	ND	ND
212	ND	16.97	19.01	16.00	12.66	ND	ND
213	ND	16.86	17.65	15.96	12.26	10.37	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

【第1コホート 3mg/kg 実薬またはプラセボ】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
		178-360 mg/dl	70-130 %	70-130 %	5.0未満 μg/ml	0.72以下 μg/ml	50以下 ng/ml	64-135 %
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	95	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 (<50)
 Protein C antigen 1/30 定量範囲外 (≥151)

6. 薬力学：線溶・凝固系因子

【第1コホート 3mg/kg 実薬またはプラセボ】10例×3ポイント（つづき）

症例	測定ポイント	α 2-PL	PIC	Plasminogen activity	TAT	TFPI	PF4	Tx-B2	6-keto-PGF
		85-118	0.8未満	71-128	3.0未満	9.7-35.4	20以下	15以下	29以下
		%	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	14	20
	投与2時間	88	0.4	97	ND	16.5	4	15	20
	投与24時間	94	0.4	102	ND	17.2	4	11	17
102 実薬	投与前	96	0.6	90	1.0	16.0	6	14	23
	投与2時間	91	0.6	84	ND	22.0	12	15	22
	投与24時間	95	0.6	91	ND	16.6	4	11	16
104 実薬	投与前	92	0.2	44	ND	15.8	4	12	19
	投与2時間	91	0.2	44	ND	21.9	3	17	25
	投与24時間	91	0.3	45	ND	15.4	2	14	22
105 プラセボ	投与前	94	0.5	88	30.8	15.3	12	16	25
	投与2時間	96	0.3	88	ND	15.6	3	11	16
	投与24時間	96	0.3	91	ND	15.7	3	15	23
106 実薬	投与前	93	0.4	87	ND	22.3	6	12	19
	投与2時間	93	0.3	84	ND	36.1	6	11	16
	投与24時間	98	0.4	92	ND	25.0	3	13	17
108 実薬	投与前	100	0.6	96	ND	14.5	4	12	17
	投与2時間	99	0.6	97	ND	19.6	6	18	19
	投与24時間	98	0.5	90	ND	12.9	4	16	24
109 実薬	投与前	91	0.4	105	7.6	17.4	10	13	22
	投与2時間	97	0.5	108	ND	25.2	8	12	17
	投与24時間	98	0.5	109	ND	19.8	4	12	18
111 実薬	投与前	86	0.2	80	ND	13.2	4	12	19
	投与2時間	85	0.2	83	ND	26.8	6	14	22
	投与24時間	83	0.1	80	ND	12.5	11	14	22
112 実薬	投与前	96	0.7	100	9.4	21.9	9	14	20
	投与2時間	102	0.7	102	ND	32.6	6	14	17
	投与24時間	96	0.8	99	ND	20.4	3	13	18
113 実薬	投与前	99	0.3	97	ND	16.2	9	16	19
	投与2時間	89	0.3	98	ND	25.1	9	13	19
	投与24時間	88	0.2	94	ND	15.6	3	12	17

ND：定量範囲外

TAT 25/30 定量範囲外 (<1.0)

6. 薬力学：線溶・凝固系因子

【第2コホート 6. 25mg/kg 実薬またはプラセボ】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
		178-360 mg/dl	70-130 %	70-130 %	5.0未満 μg/ml	0.72以下 μg/ml	50以下 ng/ml	64-135 %
201 プラセボ	投与前	245	105	94	ND	ND	ND	114
	投与2時間	253	103	90	ND	ND	ND	114
	投与24時間	266	103	86	ND	ND	10	119
202 実薬	投与前	202	107	117	ND	ND	ND	106
	投与2時間	200	90	101	ND	ND	ND	105
	投与24時間	215	99	118	ND	ND	ND	94
204 実薬	投与前	348	80	91	3.2	0.92	ND	105
	投与2時間	328	75	99	3.1	0.87	13	103
	投与24時間	330	83	107	3.3	1.12	ND	104
205 プラセボ	投与前	176	95	80	ND	ND	11	111
	投与2時間	176	92	74	ND	ND	ND	111
	投与24時間	196	99	95	ND	ND	ND	114
206 実薬	投与前	261	82	99	ND	ND	ND	110
	投与2時間	251	73	97	ND	ND	ND	122
	投与24時間	303	86	124	2.5	ND	ND	110
208 実薬	投与前	245	117	107	ND	0.60	14	124
	投与2時間	268	95	91	2.5	0.64	11	134
	投与24時間	268	108	114	2.6	0.77	12	126
209 実薬	投与前	195	99	102	ND	ND	ND	107
	投与2時間	217	90	84	ND	ND	ND	112
	投与24時間	227	103	105	ND	ND	ND	110
211 実薬	投与前	211	73	67	ND	ND	10	101
	投与2時間	211	61	59	ND	ND	ND	103
	投与24時間	206	69	66	ND	ND	ND	94
212 実薬	投与前	228	93	129	ND	ND	11	99
	投与2時間	220	80	104	ND	ND	ND	102
	投与24時間	220	88	130	ND	ND	12	97
213 実薬	投与前	278	103	113	2.7	ND	ND	92
	投与2時間	268	90	99	2.5	ND	ND	94
	投与24時間	278	93	118	ND	ND	ND	95

ND：定量範囲外

FDP 22/30 定量範囲外 (<2.5)

D-dimer 24/30 定量範囲外 (<0.50)

PAI-1antigen 9/30 定量範囲外 (<10)

6. 薬力学：線溶・凝固系因子

【第2コホート 6.25mg/kg 実薬またはプラセボ】10例×3ポイント（つづき）

症例	測定ポイント	α 2-PL	PIG	Plasminogen activity	TAT	TFPI	PF4	Tx-B2	6-keto-PGF
		85-118	0.8未満	71-128	3.0未満	9.7-35.4	20以下	15以下	29以下
		%	μ g/ml	%	ng/ml	ng/ml	ng/ml	pg/ml	pg/ml
201 プラセボ	投与前	86	0.8	102	3.8	13.1	11	16	26
	投与2時間	87	0.9	107	ND	13.8	8	14	25
	投与24時間	83	0.8	108	ND	14.0	8	15	20
202 実薬	投与前	98	0.6	86	9.9	17.6	15	18	23
	投与2時間	90	0.7	83	9.6	39.0	31	15	25
	投与24時間	99	0.5	88	1.7	17.6	5	15	25
204 実薬	投与前	104	0.9	97	4.0	15.3	38	15	24
	投与2時間	95	0.8	90	85.4	28.9	11	14	22
	投与24時間	99	1.2	100	1.7	14.8	11	14	23
205 プラセボ	投与前	94	0.2	79	13.8	17.0	17	15	20
	投与2時間	91	0.3	81	1.2	15.7	3	12	19
	投与24時間	97	0.4	90	ND	16.6	4	14	18
206 実薬	投与前	96	0.7	89	2.8	25.4	11	19	23
	投与2時間	88	0.8	88	2.5	54.6	10	13	24
	投与24時間	93	1.0	93	ND	24.4	5	13	20
208 実薬	投与前	102	0.5	91	4.5	25.9	13	12	20
	投与2時間	103	0.6	95	4.2	61.3	16	14	23
	投与24時間	97	0.5	94	2.4	23.9	9	13	23
209 実薬	投与前	92	0.5	84	53.3	17.6	31	12	24
	投与2時間	96	0.5	89	4.3	47.4	13	11	20
	投与24時間	90	0.6	91	1.4	19.3	2	14	21
211 実薬	投与前	98	0.3	85	1.4	13.1	7	17	26
	投与2時間	101	0.6	84	9.9	35.2	18	17	28
	投与24時間	89	0.3	81	1.8	12.3	16	15	25
212 実薬	投与前	100	0.3	82	3.1	16.5	6	18	23
	投与2時間	92	0.5	81	1.1	40.5	6	16	20
	投与24時間	94	0.4	82	1.2	16.0	7	14	20
213 実薬	投与前	99	0.7	87	2.7	16.5	14	22	28
	投与2時間	96	0.6	88	11.7	39.7	48	14	22
	投与24時間	94	0.6	90	ND	16.2	12	14	23

ND：定量範囲外

TAT 5/30 定量範囲外 (<1.0)

7. 要約統計量：線溶・凝固系因子

被験者数：実薬 各コホート 8名 プラセボ 4名 定量範囲外の値は被験者数から除く

線溶・凝固因子	要約統計量	3 mg/kg 群(n=8)			6.25 mg/kg 群(n=8)			プラセボ群(n=4)		
		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	投与前	投与開始2時間	投与終了後24時間
Protein C antigen	被験者数	8	8	7	8	8	8	4	4	4
	平均値	112.25	114.13	106.86	105.50	109.38	103.75	106.00	106.00	110.25
	標準偏差	21.77	20.06	17.37	9.34	12.89	11.25	10.86	12.08	12.34
	最小値	87	90	85	92	94	94	90	88	92
	中央値	108.50	110.50	105.00	105.50	104.00	100.50	110.00	111.00	115.00
	最大値	150.00	146.00	140.00	124.00	134.00	126.00	114.00	114.00	119.00
	幾何平均	110.50	112.64	105.72	105.15	108.75	103.24	105.55	105.44	109.69
	幾何CV	18.94	17.32	15.75	8.69	11.39	10.46	10.82	12.16	11.90
	第1四分位	97.00	99.00	94.00	100.00	102.50	94.50	99.50	99.50	103.00
第3四分位	125.00	129.00	113.00	108.50	117.00	110.00	112.50	112.50	117.50	
PAI-1 antigen	被験者数	7	4	4	3	2	2	3	2	3
	平均値	14.86	13.25	13.00	11.67	12.00	12.00	14.00	13.00	13.00
	標準偏差	2.97	3.30	1.63	2.08	1.41	0.00	2.65	4.24	2.65
	最小値	10	10	11	10	11	12	11	10	10
	中央値	15.00	13.00	13.00	11.00	12.00	12.00	15.00	13.00	14.00
	最大値	18.00	17.00	15.00	14.00	13.00	12.00	16.00	16.00	15.00
	幾何平均	14.58	12.94	12.92	11.55	11.96	12.00	13.82	12.65	12.81
	幾何CV	21.82	25.51	12.73	17.47	11.85	0.00	20.23	34.17	21.95
	第1四分位	12.00	10.50	12.00	10.00	11.00	12.00	11.00	10.00	10.00
第3四分位	18.00	16.00	14.00	14.00	13.00	12.00	16.00	16.00	15.00	
, PF-4	被験者数	8	8	8	8	8	8	4	4	4
	平均値	6.50	7.00	4.25	16.88	19.13	8.38	12.00	4.50	4.75
	標準偏差	2.51	2.67	2.82	11.48	13.86	4.53	3.74	2.38	2.22
	最小値	4	3	2	6	6	2	8	3	3
	中央値	6.00	6.00	3.50	13.50	14.50	8.00	11.50	3.50	4.00
	最大値	10.00	12.00	11.00	38.00	48.00	16.00	17.00	8.00	8.00
	幾何平均	6.08	6.54	3.74	14.01	15.69	7.13	11.58	4.12	4.43
	幾何CV	40.88	42.22	52.69	71.58	73.47	73.67	31.75	48.87	43.60
	第1四分位	4.00	6.00	3.00	9.00	10.50	5.00	9.50	3.00	3.50
第3四分位	9.00	8.50	4.00	23.00	24.50	11.50	14.50	6.00	6.00	

7. 要約統計量：線溶・凝固因子（つづき）

被験者数：実薬 各コホート8名 プラセボ4名 定量範囲外の値は被験者数から除く

線溶・凝固因子	要約統計量	3 mg/kg 群			6.25 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	投与前	投与開始2時間	投与終了後24時間
TAT	被験者数	3	0	0	8	8	6	4	1	0
	平均値	6.00			10.21	16.09	1.70	13.40	1.20	
	標準偏差	4.42			17.60	28.27	0.41	12.41		
	最小値	1			1.4	1.1	1.2	3.8	1.2	
	中央値	7.60			3.55	6.95	1.70	9.50	1.20	
	最大値	9.40			53.30	85.40	2.40	30.80	1.20	
	幾何平均	4.15			4.86	6.83	1.66	9.57	1.20	
	幾何CV	190.20			156.80	208.19	23.91	121.68		
	第1四分位	1.00			2.75	3.35	1.40	4.50	1.20	
第3四分位	9.40			7.20	10.80	1.80	22.30	1.20		
Tx-B2	被験者数	8	8	8	8	8	8	4	4	4
	平均値	13.13	14.25	13.13	16.63	14.25	14.00	15.25	13.00	13.75
	標準偏差	1.46	2.38	1.55	3.46	1.83	0.76	0.96	1.83	1.89
	最小値	12	11	11	12	11	13	14	11	11
	中央値	12.50	14.00	13.00	17.50	14.00	14.00	15.50	13.00	14.50
	最大値	16.00	18.00	16.00	22.00	17.00	15.00	16.00	15.00	15.00
	幾何平均	13.06	14.08	13.05	16.30	14.14	13.98	15.23	12.90	13.64
	幾何CV	10.69	16.71	11.67	21.95	13.32	5.41	6.38	14.22	14.80
	第1四分位	12.00	12.50	12.00	13.50	13.50	13.50	14.50	11.50	12.50
第3四分位	14.00	16.00	14.00	18.50	15.50	14.50	16.00	14.50	15.00	
6-keto PGF	被験者数	8	8	8	8	8	8	4	4	4
	平均値	19.75	19.63	19.25	23.88	23.00	22.50	22.75	20.00	19.50
	標準偏差	1.91	3.11	2.96	2.36	2.67	2.00	3.20	3.74	2.65
	最小値	17	16	16	20	20	20	20	16	17
	中央値	19.00	19.00	18.00	23.50	22.50	23.00	22.50	19.50	19.00
	最大値	23.00	25.00	24.00	28.00	28.00	25.00	26.00	25.00	23.00
	幾何平均	19.67	19.42	19.06	23.77	22.87	22.42	22.58	19.75	19.37
	幾何CV	9.54	15.62	15.09	9.89	11.39	8.97	14.18	18.56	13.34
	第1四分位	19.00	17.00	17.00	23.00	21.00	20.50	20.00	17.50	17.50
第3四分位	21.00	22.00	22.00	25.00	24.50	24.00	25.50	22.50	21.50	

7. 要約統計量：線溶・凝固系因子（つづき）

被験者数：実薬 各コホート 8名 プラセボ 4名 定量範囲外の値は被験者数から除く

線溶・凝固因子	要約統計量	3 mg/kg 群			6.25 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	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	8	8	8	4	4	4
	平均値	226.00	235.50	227.38	246.00	245.38	255.88	215.75	219.50	225.25
	標準偏差	28.88	35.53	33.84	50.34	42.38	45.72	29.74	34.08	31.34
	最小値	191	201	182	195	200	206	176	176	196
	中央値	221.00	228.50	227.00	236.50	235.50	247.50	221.00	224.50	219.50
	最大値	271.00	289.00	279.00	348.00	328.00	330.00	245.00	253.00	266.00
	幾何平均	224.40	233.24	225.18	241.90	242.38	252.41	214.13	217.43	223.66
	幾何CV	12.76	14.80	14.98	19.40	16.62	17.67	14.43	16.21	13.72
	第1四分位	202.50	205.00	199.00	206.50	214.00	217.50	194.00	193.00	201.00
	第3四分位	249.50	263.50	253.00	269.50	268.00	290.50	237.50	246.00	249.50
FDP	被験者数	1	1	1	2	3	3	1	0	0
	平均値	2.60	3.00	2.50	2.95	2.70	2.80	3.70		
	標準偏差				0.35	0.35	0.44			
	最小値	2.6	3	2.5	2.7	2.5	2.5	3.7		
	中央値	2.60	3.00	2.50	2.95	2.50	2.60	3.70		
	最大値	2.60	3.00	2.50	3.20	3.10	3.30	3.70		
	幾何平均	2.60	3.00	2.50	2.94	2.69	2.78	3.70		
	幾何CV				12.06	12.47	15.11			
	第1四分位	2.60	3.00	2.50	2.70	2.50	2.50	3.70		
	第3四分位	2.60	3.00	2.50	3.20	3.10	3.30	3.70		
D-dimer	被験者数	0	0	0	2	2	2	0	0	0
	平均値				0.76	0.76	0.95			
	標準偏差				0.23	0.16	0.25			
	最小値				0.6	0.64	0.77			
	中央値				0.76	0.76	0.95			
	最大値				0.92	0.87	1.12			
	幾何平均				0.74	0.75	0.93			
	幾何CV				30.93	21.97	26.97			
	第1四分位				0.60	0.64	0.77			
	第3四分位				0.92	0.87	1.12			

7. 要約統計量：線溶・凝固因子（つづき）

被験者数：実薬 各コホート8名 プラセボ4名 定量範囲外の値は被験者数から除く

線溶・凝固因子	要約統計量	3 mg/kg 群			6.25 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	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	8	8	8	4	4	4
	平均値	94.13	93.38	93.38	98.63	95.13	94.38	90.25	90.50	92.50
	標準偏差	4.58	5.60	5.55	3.66	5.14	3.78	4.35	4.04	6.45
	最小値	86	85	83	92	88	89	86	87	83
	中央値	94.50	92.00	95.50	98.50	95.50	94.00	90.50	89.50	95.00
	最大値	100.00	102.00	98.00	104.00	103.00	99.00	94.00	96.00	97.00
	幾何平均	94.03	93.23	93.23	98.56	95.00	94.31	90.17	90.43	92.32
	幾何CV	4.92	6.00	6.11	3.74	5.39	4.01	4.83	4.42	7.23
	第1四分位	91.50	90.00	89.50	97.00	91.00	91.50	86.50	87.50	88.50
	第3四分位	97.50	98.00	98.00	101.00	98.50	98.00	94.00	93.50	96.50
PIC	被験者数	8	8	8	8	8	8	4	4	4
	平均値	0.43	0.43	0.43	0.56	0.64	0.64	0.48	0.48	0.48
	標準偏差	0.19	0.20	0.23	0.21	0.12	0.31	0.25	0.29	0.22
	最小値	0.2	0.2	0.1	0.3	0.5	0.3	0.2	0.3	0.3
	中央値	0.40	0.40	0.45	0.55	0.60	0.55	0.45	0.35	0.40
	最大値	0.70	0.70	0.80	0.90	0.80	1.20	0.80	0.90	0.80
	幾何平均	0.39	0.38	0.36	0.53	0.63	0.58	0.42	0.42	0.44
	幾何CV	51.98	54.17	75.31	41.35	18.64	47.87	62.83	55.65	43.60
	第1四分位	0.25	0.25	0.25	0.40	0.55	0.45	0.30	0.30	0.35
	第3四分位	0.60	0.60	0.55	0.70	0.75	0.80	0.65	0.65	0.60
PT	被験者数	8	8	8	8	8	8	4	4	4
	平均値	99.38	92.75	95.13	94.25	81.75	91.13	96.25	94.00	95.25
	標準偏差	11.08	7.32	12.98	15.05	11.56	12.44	7.97	6.16	7.14
	最小値	86	82	81	73	61	69	86	89	87
	中央値	100.00	93.00	95.50	96.00	85.00	90.50	97.00	92.00	95.50
	最大値	119.00	106.00	123.00	117.00	95.00	108.00	105.00	103.00	103.00
	幾何平均	98.84	92.50	94.41	93.18	80.99	90.35	96.00	93.85	95.05
	幾何CV	11.07	7.85	12.94	16.31	15.01	14.28	8.42	6.40	7.54
	第1四分位	89.50	87.50	85.50	81.00	74.00	84.50	90.50	90.50	89.50
	第3四分位	105.50	96.50	97.50	105.00	90.00	101.00	102.00	97.50	101.00