

Table 2-2 Pharmacokinetic parameters of defibrotide after constant infusion of defibrotide at 6.25 mg/kg for 120 minutes to healthy Japanese subjects

Subject No.	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-3h} (µg·h/mL)	Kel (1/hr)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	CL _{total} (L/h)	Vd _{ss} (L)
202	20.02	2.00	37.30	1.38	0.50	42.16	8.542	7.12
204	18.67	2.00	36.06	1.27	0.55	41.46	8.415	7.21
206	22.49	2.00	40.27	1.57	0.44	44.34	8.841	6.98
208	30.03	2.00	54.57	1.96	0.35	57.60	7.638	5.14
209	19.08	2.00	31.79	1.48	0.47	39.11	11.28	9.06
211	17.78	2.00	29.96	2.08	0.33	33.75	10.41	6.70
212	19.01	2.00	31.89	1.59	0.44	38.29	9.743	7.32
213	17.65	2.00	34.85	1.08	0.64	41.87	9.286	8.91
Mean	20.59	2.00	37.09	1.55	0.47	42.32	9.269	7.31
SD	4.11	0.00	7.82	0.33	0.10	6.95	1.175	1.25
Min	17.65	NC	29.96	1.08	0.33	33.75	7.638	5.14
Median	19.05	NC	35.46	1.53	0.46	41.67	9.064	7.17
Max	30.03	NC	54.57	2.08	0.64	57.60	11.28	9.06
Geometric mean	20.29	NC	36.47	1.52	0.46	41.87	9.205	7.21
Geometric CV	17.72	NC	19.09	21.81	22.19	15.41	12.58	17.80
Q1	18.23	NC	31.84	1.33	0.40	38.70	8.479	6.84
Q3	21.26	NC	38.79	1.78	0.53	43.25	10.08	8.12
n	8	8	8	8	8	8	8	8

NC: Not calculated

Table 3 Assay results of calibration samples for determining defibrotide in human plasma

Date of measurement	Defibrotide concentration ($\mu\text{g/mL}$)														Correlation coefficient
	10		25		50		100		150		250		300		
	Value	RE (%)	Value	RE (%)	Value	RE (%)	Value	RE (%)	Value	RE (%)	Value	RE (%)	Value	RE (%)	
2013/05/27	11.62	16.2	23.93	-4.3	46.39	-7.2	93.95	-6.1	144.2	-3.9	254.2	1.7	310.7	3.6	0.9987
2013/05/29	11.03	10.3	25.02	0.1	46.66	-6.7	94.16	-5.8	147.0	-2.0	255.9	2.4	305.2	1.7	0.9992
2013/05/30	11.09	10.9	24.53	-1.9	47.44	-5.1	95.66	-4.3	144.6	-3.6	253.1	1.2	308.6	2.9	0.9993
2013/06/03	11.44	14.4	24.13	-3.5	46.02	-8.0	95.38	-4.6	145.9	-2.7	254.4	1.8	307.8	2.6	0.9991
2013/06/04	11.69	16.9	24.11	-3.6	46.06	-7.9	92.74	-7.3	143.3	-4.5	258.4	3.4	308.8	2.9	0.9984
2013/06/06	11.80	18.0	23.74	-5.0	45.27	-9.5	97.09	-2.9	142.6	-4.9	242.4	-3.0	322.1	7.4	0.9975
2013/06/07	10.90	9.0	24.34	-2.6	-	-	95.77	-4.2	141.3	-5.8	240.7	-3.7	322.0	7.3	0.9978
2013/06/10	11.57	15.7	23.32	-6.7	45.88	-8.2	96.01	-4.0	150.5	0.3	254.2	1.7	303.5	1.2	0.9992

RE (%): Relative error = (measured concentration – nominal concentration) / nominal concentration \times 100

-: Excluded because the values did not fulfill the acceptance criterion ($\pm 15\%$).

Table 4 Assay results of QC samples for determining defibrotide in human plasma

Date of measurement	Defibrotide concentration ($\mu\text{g/mL}$)					
	30		140		225	
	Value	RE (%)	Value	RE (%)	Value	RE (%)
2013/05/27	28.96	-3.5	139.5	-0.4	220.5	-2.0
	27.53	-8.2	137.6	-1.7	222.6	-1.1
2013/05/29	28.42	-5.3	137.9	-1.5	219.1	-2.6
	27.07	-9.8	133.9	-4.4	221.6	-1.5
2013/05/30	29.73	-0.9	140.2	0.1	218.8	-2.8
	25.91	-13.6	135.5	-3.2	216.0	-4.0
2013/06/03	28.38	-5.4	139.3	-0.5	219.9	-2.3
	25.25 *	-15.8	135.0	-3.6	213.6	-5.1
2013/06/04	28.60	-4.7	136.6	-2.4	223.8	-0.5
	26.26	-12.5	136.6	-2.4	223.9	-0.5
2013/06/06	30.03	0.1	142.5	1.8	229.6	2.0
	26.35	-12.2	132.4	-5.4	234.5	4.2
2013/06/07	29.40	-2.0	147.0	5.0	237.1	5.4
	25.27 *	-15.8	131.2	-6.3	231.9	3.1
2013/06/10	28.28	-5.7	135.0	-3.6	231.3	2.8
	26.59	-11.4	137.5	-1.8	237.2	5.4

RE (%): Relative error = (measured concentration – nominal concentration) / nominal concentration \times 100

*: The values did not fulfill the acceptance criterion ($\pm 15\%$).

信頼性保証陳述書

試験表題： 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におけるヒト血漿中濃度測定

試験番号： PBC714-003

本試験は、以下の GLP を準用し、試験計画書に従って実施されました。

- ・厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 26 日，一部改正 厚生労働省令第 114 号 平成 20 年 6 月 13 日）

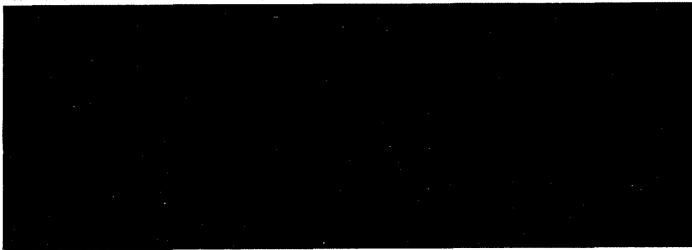
また、本報告書は試験の方法が正確に記載され、生データが正確に反映されたものに相違ありません。

調査対象	調査実施日	試験責任者への報告日	運営管理者への報告日
試験計画書	2013/05/17	2013/05/17	2013/05/17
標準物質保管状態	2013/05/22	2013/05/22	2013/05/22
標準溶液の調製	2013/05/22	2013/05/22	2013/05/22
生体試料の受領及び保管	2013/05/24	2013/05/24	2013/05/24
分析	2013/05/27	2013/05/27	2013/05/27
試験計画書変更書（No. 1）	2013/07/01	2013/07/01	2013/07/01
試験関係資料	2013/07/03	2013/07/03	2013/07/03
試験計画書変更書（No. 2）	2013/08/07	2013/08/07	2013/08/07
試験関係資料	2013/08/07, 2013/08/08	2013/08/08	2013/08/08
最終報告書草案	2013/08/07, 2013/08/08	2013/08/08	2013/08/08

PBC714-003

調査対象	調査実施日	試験責任者 への報告日	運営管理者 への報告日
試験関係資料 (2013/08/08 報告事項の再調査)	2013/08/09	2013/08/09	2013/08/09
最終報告書草案 (2013/08/08 報告事項の再調査)	2013/08/09	2013/08/09	2013/08/09
試験関係資料	2013/09/26	2013/09/26	2013/09/26
最終報告書	2013/09/26	2013/09/26	2013/09/26

信頼性保証部門責任者



2013年 9月 26日

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

治験総括報告書

《(自ら治験を実施する者)》

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

第1版 (2013年12月10日)

FMU-DF-001

1. 標題ページ

治験の標題	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
治験薬名	デフィブロタイド（略称：DF）
対象	健康成人男性志願者
デザイン・目的・期間・用量・被験者母集団	<p>デザイン： 中央適格性確認による単施設プラセボ対照非ランダム化第 I 相試験及び薬物動態試験</p> <p>目的： 主目的； 日本人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。 副次目的； 体内の DF による線溶・凝固系への影響について評価する。</p> <p>治験実施期間： 10 日間（治験薬投与日から観察終了時検査まで）</p> <p>用量： 第 1 コホート：3 mg/kg 第 2 コホート：6.25 mg/kg</p> <p>被験者母集団： 健康成人男性志願者</p>
治験実施計画書番号	FMU-DF-001
開発のフェーズ	第 I 相試験
治験開始日	2013 年 3 月 4 日（最初の被験者の同意取得日）
治験の早期中止	なし
治験終了日	2013 年 5 月 29 日（最後の被験者の治験終了日）
自ら治験を実施する者／連絡先	<p>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 TEL：■■■■■■■■■■</p>
GCP 遵守の陳述	<p>本治験は治験実施計画書、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 の規定並びに平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（改正 GCP。最終改正：平成 20 年 2 月 29 日厚生労働省令第 24 号）を遵守し、医師主導治験として実施した。実施に際しては、ヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守して、被験者の人権、福祉及び安全を最大限に確保した。</p>
報告書作成日	2013 年 12 月 10 日

2. 概要

自ら治験を実施する者： 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	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	(審査当局使用欄)
商品名： 未定		
有効成分名： デフィブロタイド (DF)		
治験の標題： 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		
治験責任医師名： 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		
治験実施施設： 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		
公表文献：なし		
治験期間： 2013年3月4日（最初の被験者の同意取得日）～ 2013年5月29日（最後の被験者の治験終了日）	開発のフェーズ： 第I相	
目的： (1) 主目的 日本人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。 (2) 副次目的 体内の DF による線溶・凝固系への影響について評価する。		
治験方法： 本治験は、中央適格性確認による単施設プラセボ対照非ランダム化試験として実施した。 2用量 (3 mg/kg、6.25 mg/kg) についてそれぞれ実薬 8 名+プラセボ 2 名のコホートを設定し、3 mg/kg、6.25 mg/kg をそれぞれ第 1 コホート、第 2 コホートとする単盲検試験とした。また、本試験では増量デザインを採用し、第 1 コホートでの安全性が確認できた後に第 2 コホートに移行した。 なお、PK 採血や管理上の問題及び安全性にも配慮して、それぞれのコホートで投与機会を 2 回以上に分けて実施し、1 回の投与人数が 6 名以上とならないようにした。また、第 1 コホートの第 1 回目の投与は実薬 1 名+プラセボ 1 名 (計 2 名)、2 回目投与は実薬 2 名+プラセボ 1 名 (計 3 名)、3 回目、4 回目は実薬のみ各々 2 名、3 名とした。 また、2 回目の実薬投与は第 1 回の 1 人目の投与終了約 48 時間後に、安全性を確認の後、投与を開始した。2 回目の投与間隔は 30 分間隔、1 人目と 3 人目に実薬を入れることとし、2 回目の実薬の投与間隔は 1 時間とした。3 回目、4 回目は実薬のみの投与で、30 分間隔とした。 プラセボとしては生理食塩水を使用した。		
被験者数 (計画時及び解析時)： 計画時：20 名 (実薬投与：16 名、プラセボ投与：4 名) 解析時：20 名 (実薬投与：16 名、プラセボ投与：4 名)		
診断及び組み入れ基準： 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 歳以下の者 (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 未満の者		

自ら治験を実施する者： 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	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	(審査当局使用欄)
商品名： 未定		
有効成分名： デフィブロタイド (DF)		
(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者 (5) スクリーニング検査及び、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ない者 (6) 臨床的に異常といえる自覚症状・他覚症状がない者 (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が再確認されている者 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者 (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）がある者 (3) アルコール又は薬物依存がある者 (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）により異常が確認された者 (5) 採血既往について以下のいずれかに該当する者 ・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者 (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者 (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相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）		
被験薬、用量及び投与方法、製造番号： 被験薬：DF-01 用量及び投与方法： DF の投与量は 3 mg/kg（第 1 コホート）及び 6.25 mg/kg（第 2 コホート）とした。 正確な投与量の DF（1 バイアル 200 mg）を 4～20 mg/mL の濃度の範囲となるよう、適量の生理食塩水で希釈し、120 分で静脈内投与した。 製造番号：BS-107423		
治験実施期間： 10 日間（治験薬投与日から観察終了時検査まで）		
対照治療、用量及び投与方法、製造番号： 該当なし		
評価基準： 主要評価項目： DF の 2 用量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 (2) DF の体内薬物動態		

自ら治験を実施する者： 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	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	(審査当局使用欄)
商品名： 未定		
有効成分名： デフィブロタイド (DF)		
(3) 体内線溶・凝固系因子 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した項目 Fibrinogen、FDP、D-dimer、 α 2-PI、PIC、PT、APTT、plasminogen 活性、TFPI		
統計手法： 有害事象発生割合を求める場合は、FAS を対象として実施した。参考として PPS を対象とした解析を実施し、FAS を対象とした解析の妥当性を評価した。 有害事象の読み替えは ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を用い、器官分類には MedDRA の system organ class (SOC：器官別大分類) を、有害事象名には preferred term (PT：基本語) を用いて集計した。 (1) 主解析 DLT の発生の有無、種類について集計した。 (2) 副次的解析 1) 有害事象発生割合、副作用発生割合 FAS を対象に、有害事象及び副作用について、種類、頻度、発現時期及び転帰の一覧表を作成した。必要に応じて発現率を算出した。発現率の区間推定を行う場合、二項分布に基づく正確な方法を用いて、両側 95%信頼区間を算出した。 2) DF の PK パラメータの中央値及び四分位値 FAS を対象に、DF の各種薬物動態パラメータについて、要約統計量 (中央値及び四分位点など) を用いて適切に記述した。用量レベルごとにも集計した。 3) 線溶・凝固マーカーの DF 投与前後の変動域 FAS を対象に、DF 投与前後の線溶・凝固マーカーについて、要約統計量 (中央値及び四分位点など) を用いて適切に記述した。用量レベルごとにも集計した。		
要約一結論： 本治験に登録された健康成人男性被験者 24 名のうち、20 名 (第 1 コホート：DF 3 mg/kg 投与 8 名、プラセボ投与 2 名、第 2 コホート：DF 6.25 mg/kg 投与 8 名、プラセボ投与 2 名) に治験薬を投与した。プロトコル治療中止例はなく、全ての被験者でプロトコル治療が完了した。 本治験では、治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。 治験薬を投与した被験者 20 名を FAS 及び PPS とし、薬物動態及び薬力学の解析対象とした。また、第 1 コホート及び第 2 コホートのプラセボ投与の各 2 名を合わせ、4 名をプラセボ群として集計した。 薬物動態の結果： DF 6.25 mg/kg 単回静脈内投与後の血漿中 DF 濃度の平均値 (標準偏差) は、治験薬投与開始 1 時間後に 18.366 (3.483) μ g/mL となり、その後、投与開始 2 時間後の 20.591 (4.107) μ g/mL へと緩徐に増加した。その後、投与終了後 5 分、15 分、及び 30 分でそれぞれ 18.550 (3.911) μ g/mL、13.366 (2.165) μ g/mL、及び 6.598 (5.484) μ g/mL と減少し、投与終了後 60 分 (投与開始 3 時間後) には定量下限値 (10 μ g/mL) 未満の値となった。 一方、DF 3 mg/kg 単回静脈内投与後の被験者ごとの血漿中 DF 濃度は、いずれの測定時点においても定量下限値 (10 μ g/mL) 未満の値を示していた。このため、全ての測定値を参考値とし、血漿中 DF 濃度の要約統計量を算出した。また、DF 3 mg/kg 群での薬物動態パラメータも参考値として取り扱った。		

自ら治験を実施する者： 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长 梅村 和夫	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	(審査当局使用欄)
商品名： 未定		
有効成分名： デフィプロタイド (DF)		
<p>DF 3 mg/kg 単回静脈内投与後の血漿中 DF 濃度 (参考値) の平均値 (標準偏差) は、治験薬投与開始 1 時間後に 9.2305 (0.4235) $\mu\text{g/mL}$ となり、その後、投与開始 2 時間後、投与終了後 5 分、15 分、30 分、及び 60 分でそれぞれ 9.1738 (0.4148) $\mu\text{g/mL}$、8.9494 (0.4417) $\mu\text{g/mL}$、7.0073 (2.8432) $\mu\text{g/mL}$、2.5339 (3.5038) $\mu\text{g/mL}$、及び 0.7943 (2.2465) $\mu\text{g/mL}$ と推移した。</p> <p>DF 6.25 mg/kg 単回静脈内投与後の DF の薬物動態パラメータの平均値 (標準偏差) は、C_{max} で 20.59 (4.11) $\mu\text{g/mL}$、T_{max} で 2.00 (0.00) hr、AUC_{0-3} で 37.09 (7.82) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$、$\text{AUC}_{0-\infty}$ で 42.32 (6.95) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。</p> <p>同様に、kel は 1.55 (0.33) 1/hr、CL_{tot} は 9.269 (1.175) L/hr、$T_{1/2}$ は 0.47 (0.10) hr であった。</p> <p>また、C_{max}、AUC_{0-3}、及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何平均値は、それぞれ 20.29 $\mu\text{g/mL}$、36.47 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$、及び 41.87 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。</p> <p>一方、参考値として算出した DF 3 mg/kg 単回静脈内投与後の薬物動態パラメータの平均値 (標準偏差) は、C_{max} で 9.296 (0.447) $\mu\text{g/mL}$、T_{max} で 1.65 (0.54) hr、AUC_{0-3} で 17.92 (2.03) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$、$\text{AUC}_{0-\infty}$ で 32.66 (6.40) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。また、同様に kel は 0.53 (0.18) 1/hr、CL_{tot} は 5.769 (0.984) L/hr、$T_{1/2}$ は 1.45 (0.54) hr であった。</p> <p>薬力学の結果：</p> <p>線溶・凝固因子の平均値の推移では、PT、APTT は DF 6.25 mg/kg 群で他の投与群に比べて投与開始後に一過性の平均値の低下を示したが、いずれも正常範囲内 (70~130%) の推移と考えられた。また、PIC は DF 6.25 mg/kg 群で投与終了直後にやや増加し、投与 24 時間後まで維持されたが、正常範囲内の変化と考えられた。</p> <p>一方、TFPI は DF 投与により一過性の増加を示し、投与前及び投与終了直後の平均値 (標準偏差) は、プラセボ群の 15.68 (1.93) ng/mL 及び 15.40 (1.14) ng/mL と変化がなかったのに対し、DF 3 mg/kg 群で 17.16 (3.29) ng/mL 及び 26.16 (5.62) ng/mL、DF 6.25 mg/kg 群で 18.49 (4.65) ng/mL 及び 43.33 (10.56) ng/mL となり、DF の両投与群ともに投与終了直後に増加し、増加の程度は投与量の増加とともに増す傾向が窺えた。</p> <p>また、PF-4 については、プラセボ群で投与開始前の平均値 12.0 ng/mL から投与終了直後の 4.5 ng/mL へ減少したのに対し、DF 3 mg/kg 群では 6.5 ng/mL から 7.0 ng/mL とわずかな増加がみられ、DF 6.25 mg/kg 群では 16.9 ng/mL から 19.1 ng/mL へと増加した。いずれの DF 投与群でも PF-4 の増加は可逆的で、投与開始の 24 時間後には正常範囲内の値に復していた。</p> <p>その他の線溶・凝固因子及び血小板機能 (Fibrinogen、Protein C antigen、$\alpha 2$-PI、Plasminogen activity、Tx-B2、及び 6-keto-PGF) については、平均値の推移に関して投与群間に差は認められなかった。</p> <p>また、FDP、D-dimer、PAI-1 antigen、TAT の 4 項目の正異判定結果においても、治験薬投与前、投与終了直後、及び投与終了 24 時間後での正常・異常別の頻度分布に特筆すべき傾向は認められなかった。</p> <p>個々の被験者における測定値の推移では、PT、APTT、及び TFPI で投与終了直後に顕著な変化がみられ、そのうち、PT 及び APTT は、投与開始前の測定値に被験者間での差が大きかったが、PT では DF 3 mg/kg 群及び DF 6.25 mg/kg 群で、APTT では DF 6.25 mg/kg 群で投与終了直後に一過性に低下するパターンが認められた。</p> <p>一方、TFPI では、DF 投与群で投与終了直後に一過性に増加するパターンが認められ、特に DF 6.25 mg/kg 群での増加が顕著であった。</p> <p>平均値の推移で DF 6.25 mg/kg 群に可逆的な増加がみられた PF-4 では、被験者ごとの推移では投与終了直後に増加又は減少するパターンが混在し、個々の被験者での推移には一定の傾向は窺えなかった。</p>		

自ら治験を実施する者： 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	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	(審査当局使用欄)
商品名： 未定		
有効成分名： デフィプロタイド (DF)		
<p>その他の線溶・凝固因子及び血小板機能については、個々の被験者での測定値の推移に一定の傾向は認められなかった。</p> <p>安全性の結果：</p> <p>治験薬を投与した全ての被験者 20 名（第 1 コホート：DF 3 mg/kg 投与 8 名、プラセボ投与 2 名、第 2 コホート：DF 6.25 mg/kg 投与 8 名、プラセボ投与 2 名）を安全性の解析対象とした。</p> <p>有害事象は、DF 3 mg/kg 投与群の 1 名に「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 1 件が発現した。この 2 件の有害事象はいずれも軽度で、転帰は「回復」と判定された。また、いずれも治験薬との関連性について「因果関係あり」と判定された。</p> <p>DF 6.25 mg/kg 群及びプラセボ群では有害事象は発現しなかった。</p> <p>本治験では DLT は発現しなかった。</p> <p>臨床検査値では、いずれの投与群でも平均値の推移で臨床的に有意な変化は認められなかったが、個々の被験者での測定値の推移では、DF 3 mg/kg 投与群の 1 名（被験者番号：104）で観察終了時の検査で ALT (58 U/L) 及び AST (46 U/L) の軽度増加がみられ、有害事象として報告された。この被験者では、同一検査日にアルブミン (5.0 g/dL)、総ビリルビン (1.5 mg/dL) 及び尿比重 (1.034) の基準範囲上限値からのわずかな逸脱、並びに尿蛋白 (定性) 及び尿ケトン体の疑陽性が認められた。</p> <p>その他、各投与群で孤発的な軽度の異常値が散見されたが、いずれも臨床的に有意な変化とは認められなかった。</p> <p>体重及びバイタルサイン、自覚症状、並びに標準 12 誘導心電図の評価では、いずれの投与群においても異常は認められなかった。また、PS の評価においても、全ての被験者でいずれの評価時期でも 0 であった。</p> <p>結論：</p> <p>DF の 6.25 mg/kg までの用量での単回静脈内投与での忍容性は極めて良好であると考えられた。今回の試験で得られた薬物動態及び薬力学プロファイルに基づく臨床効果の検討、並びに安全性の検証を目的として、VOD 患者を対象とした更なる臨床的検討が妥当かつ必要と考える。</p>		
報告書の日付：2013 年 12 月 10 日		

3. 目次

1. 標題ページ	1
2. 概要	2
3. 目次	7
4. 略号及び用語の定義一覧	13
5. 倫理	15
5.1 治験審査委員会（IRB）	15
5.2 治験の倫理的実施	15
5.2.1 被験者のプライバシー保護	15
5.3 被験者への情報及び同意	15
5.3.1 同意・説明文書の作成	15
5.3.2 説明事項	15
5.3.3 同意取得の時期及び方法	16
5.3.4 同意・説明文書の改訂	16
5.3.5 同意取得の結果	17
6. 治験責任医師等及び治験管理組織	18
6.1 研究組織	18
6.2 開発業務受託機関	19
7. 緒言	21
8. 治験の目的	22
8.1 主目的	22
8.2 副次目的	22
9. 治験の計画	22
9.1 治験の全般的デザイン及び計画－記述	22
9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察	23
9.3 治験対象母集団の選択	23
9.3.1 選択基準	23
9.3.2 除外基準	24
9.3.3 被験者の投与又は評価の打ち切り	25
9.4 治験の方法	25
9.4.1 治験の方法	25
9.4.2 治験薬の同定	29
9.4.3 投与群への被験者の割付方法	30
9.4.4 治験における用量の選択	30
9.4.5 各被験者の用量の選択及び投与時期	30
9.4.6 盲検化	30
9.4.7 前治療及び併用療法	30

9.4.8	投与方法の遵守	31
9.5	安全性、薬物動態及び薬力学の項目	31
9.5.1	安全性、薬物動態及び薬力学の評価項目及びフローチャート	31
9.5.2	測定項目の適切性	38
9.6	データの品質保証	39
9.6.1	標準作業手順書に関する事項	39
9.6.2	治験実施計画書からの逸脱	39
9.6.3	症例報告書の様式及び記載上の注意	39
9.6.4	データ取扱い時の品質管理	39
9.6.5	モニタリングに関する事項	40
9.6.6	監査に関する事項	40
9.6.7	原資料の特定	40
9.6.8	原資料の直接閲覧	41
9.7	治験実施計画書で計画された統計手法及び被験者数の決定	41
9.7.1	統計及び解析計画	41
9.7.2	被験者数の決定	42
9.8	治験の実施又は計画された解析に関する変更	43
9.8.1	治験実施計画書の変更	43
9.8.2	解析計画の変更	43
10.	治験対象被験者	44
10.1	被験者の内訳	44
10.2	治験実施計画書からの逸脱	44
11.	薬物動態及び薬力学の評価	45
11.1	解析したデータセット	45
11.2	人口統計学的及び他の基準値の特性	45
11.3	治験薬投与の遵守状況の測定	46
11.4	薬物動態及び薬力学に関する成績	46
11.4.1	薬物動態の解析	46
11.4.2	薬力学の解析	51
11.4.3	統計・解析上の論点	54
11.4.4	個別反応データの作表	55
11.4.5	薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係	55
11.4.6	薬物－薬物及び薬物－疾患の相互作用	55
11.4.7	被験者ごとの表示	55
11.4.8	薬物動態及び薬力学の結論	56
12.	安全性の評価	58
12.1	治験薬が投与された被験者数、期間及び用量	58
12.2	有害事象	58
12.2.1	有害事象の簡潔な要約	58
12.2.2	有害事象の表示	59
12.2.3	有害事象の分析	60
12.2.4	被験者ごとの有害事象の一覧表	63

12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象	63
12.4 DLT の評価.....	63
12.5 臨床検査値の評価	63
12.5.1 被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表 (14.3.4)	63
12.5.2 各臨床検査項目の評価.....	63
12.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	72
12.6.1 体重及びバイタルサイン.....	72
12.6.2 自他覚症状	74
12.6.3 安全性に関するその他の項目.....	74
12.7 安全性の結論.....	74
13. 考察と全般的結論.....	75
14. 本文中には含めないが、引用する表、図及びグラフ.....	78
14.1 人口統計学的データ	78
14.2 薬力学データ	79
14.3 安全性データ	98
14.3.1 有害事象の表示	98
14.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表.....	98
14.3.3 被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表.....	99
14.3.4 臨床検査値の推移.....	105
14.3.5 体重及びバイタルサインの推移.....	135
14.3.6 自他覚症状	140
14.3.7 その他の安全性の項目.....	142
15. 引用文献の一覧表.....	143
16. 付録.....	144

表の一覧

表 4-1 略号の定義一覧.....	13
表 9.5-1 治験スケジュール.....	31
表 9.5-2 有害事象の調査項目.....	34
表 11.1-1 解析対象集団の内訳 (治験薬投与例)	45
表 11.2-1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (FAS)	46
表 11.4-1 血漿中 DF 濃度の要約統計量 (DF 6.25 mg/kg 群)	48
表 11.4-2 血漿中 DF 濃度 (参考値) の要約統計量 (DF 3 mg/kg 群)	48
表 11.4-3 薬物動態パラメータの要約統計量 (DF 6.25 mg/kg 群)	50
表 11.4-4 薬物動態パラメータ (参考値) の要約統計量 (DF 3 mg/kg 群)	50
表 11.4-5 線溶・凝固因子の要約統計量 (DF 3 mg/kg 群)	52
表 11.4-6 線溶・凝固因子の要約統計量 (DF 6.25 mg/kg 群)	53
表 11.4-7 線溶・凝固因子の要約統計量 (プラセボ群)	54
表 11.4-8 線溶・凝固因子 (FDP、D-dimer、PAI-1 antigen 及び TAT) の正異判定結果.....	54
表 12.2-1 有害事象及び副作用の集計 (FAS)	59
表 12.2-2 有害事象の SOC・PT 別発現例数の集計 (FAS)	59
表 12.2-3 有害事象の SOC・PT 別発現件数の集計 (FAS)	60

表 12.2-4	有害事象の重症度別発現例数の集計 (FAS)	61
表 12.2-5	有害事象の重症度別発現件数の集計 (FAS)	61
表 12.2-6	有害事象の治験薬との因果関係別発現例数の集計 (FAS)	61
表 12.2-7	有害事象の治験薬との因果関係別発現件数の集計 (FAS)	61
表 12.2-8	有害事象の転帰別発現例数の集計 (FAS)	62
表 12.2-9	有害事象の転帰別発現件数の集計 (FAS)	62
表 12.4-1	DLT 発現の集計 (FAS)	63
表 12.5-1	血液生化学検査値の要約統計量 (FAS) - DF 3 mg/kg 群	64
表 12.5-2	血液生化学検査値の要約統計量 (FAS) - DF 6.25 mg/kg 群	65
表 12.5-3	血液生化学検査値の要約統計量 (FAS) - プラセボ群	66
表 12.5-4	血液学的検査値の要約統計量 (FAS) - DF 3 mg/kg 群	67
表 12.5-5	血液学的検査値の要約統計量 (FAS) - DF 6.25 mg/kg 群	68
表 12.5-6	血液学的検査値の要約統計量 (FAS) - プラセボ群	69
表 12.5-7	尿検査値 (定量値) の要約統計量 (FAS) - DF 3 mg/kg 群	70
表 12.5-8	尿検査値 (定量値) の要約統計量 (FAS) - DF 6.25 mg/kg 群	70
表 12.5-9	尿検査値 (定量値) の要約統計量 (FAS) - プラセボ群	70
表 12.5-10	尿検査値 (定性値) の検査時期別集計 (FAS)	71
表 12.6-1	体重及びバイタルサインの要約統計量 (FAS) - DF 3 mg/kg 群	73
表 12.6-2	体重及びバイタルサインの要約統計量 (FAS) - DF 6.25 mg/kg 群	73
表 12.6-3	体重及びバイタルサインの要約統計量 (FAS) - プラセボ群	74
表 14.1-1	人口統計学的及び他の基準値の特性 (PPS)	78
表 14.3-1	有害事象及び副作用の集計 (PPS)	98
表 14.3-2	臨床検査値の異常値一覧	99
表 14.3-3	自己覚症状の検査時期別集計 (FAS)	140
表 14.3-4	標準 12 誘導心電図の検査時期別集計 (FAS)	142
表 14.3-5	PS の観察時期別集計 (FAS)	142

図の一覧

図 10.1-1	被験者の内訳	44
図 11.4-1	血漿中 DF 濃度の平均値の経時的推移	47
図 14.2-1	線溶・凝固因子の平均値の推移 (Fibrinogen)	79
図 14.2-2	線溶・凝固因子の平均値の推移 (PT)	79
図 14.2-3	線溶・凝固因子の平均値の推移 (APTT)	79
図 14.2-4	線溶・凝固因子の平均値の推移 (protein C antigen)	80
図 14.2-5	線溶・凝固因子の平均値の推移 (α 2-P1)	80
図 14.2-6	線溶・凝固因子の平均値の推移 (PIC)	80
図 14.2-7	線溶・凝固因子の平均値の推移 (Plasminogen activity)	81
図 14.2-8	線溶・凝固因子の平均値の推移 (TFPI)	81
図 14.2-9	線溶・凝固因子の平均値の推移 (PF-4)	81
図 14.2-10	線溶・凝固因子の平均値の推移 (Tx-B2)	82
図 14.2-11	線溶・凝固因子の平均値の推移 (6-keto-PGF)	82
図 14.2-12	被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (Fibrinogen)	83
図 14.2-13	被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (PT)	84
図 14.2-14	被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (APTT)	85
図 14.2-15	被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (FDP)	86

図 14.2-16 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (D-dimer)	87
図 14.2-17 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (PAI-1 antigen)	88
図 14.2-18 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (Protein C antigen)	89
図 14.2-19 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (α 2-PI)	90
図 14.2-20 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (PIC)	91
図 14.2-21 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (Plasminogen activity)	92
図 14.2-22 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (TAT)	93
図 14.2-23 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (TFPI)	94
図 14.2-24 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (PF-4)	95
図 14.2-25 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (Tx-B2)	96
図 14.2-26 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (6-keto-PGF)	97
図 14.3-1 被験者ごとの臨床検査値の推移 (総蛋白)	105
図 14.3-2 被験者ごとの臨床検査値の推移 (アルブミン)	106
図 14.3-3 被験者ごとの臨床検査値の推移 (総ビリルビン)	107
図 14.3-4 被験者ごとの臨床検査値の推移 (ALT)	108
図 14.3-5 被験者ごとの臨床検査値の推移 (AST)	109
図 14.3-6 被験者ごとの臨床検査値の推移 (γ GTP)	110
図 14.3-7 被験者ごとの臨床検査値の推移 (ALP)	111
図 14.3-8 被験者ごとの臨床検査値の推移 (LDH)	112
図 14.3-9 被験者ごとの臨床検査値の推移 (CK)	113
図 14.3-10 被験者ごとの臨床検査値の推移 (BUN)	114
図 14.3-11 被験者ごとの臨床検査値の推移 (Cre)	115
図 14.3-12 被験者ごとの臨床検査値の推移 (Na)	116
図 14.3-13 被験者ごとの臨床検査値の推移 (K)	117
図 14.3-14 被験者ごとの臨床検査値の推移 (Cl)	118
図 14.3-15 被験者ごとの臨床検査値の推移 (Ca)	119
図 14.3-16 被験者ごとの臨床検査値の推移 (総コレステロール)	120
図 14.3-17 被験者ごとの臨床検査値の推移 (TG)	121
図 14.3-18 被験者ごとの臨床検査値の推移 (グルコース)	122
図 14.3-19 被験者ごとの臨床検査値の推移 (白血球数)	123
図 14.3-20 被験者ごとの臨床検査値の推移 (好中球)	124
図 14.3-21 被験者ごとの臨床検査値の推移 (好酸球)	125
図 14.3-22 被験者ごとの臨床検査値の推移 (好塩基球)	126
図 14.3-23 被験者ごとの臨床検査値の推移 (単球)	127
図 14.3-24 被験者ごとの臨床検査値の推移 (リンパ球)	128
図 14.3-25 被験者ごとの臨床検査値の推移 (血小板数)	129
図 14.3-26 被験者ごとの臨床検査値の推移 (赤血球数)	130
図 14.3-27 被験者ごとの臨床検査値の推移 (ヘモグロビン)	131
図 14.3-28 被験者ごとの臨床検査値の推移 (ヘマトクリット)	132
図 14.3-29 被験者ごとの臨床検査値の推移 (尿・比重)	133
図 14.3-30 被験者ごとの臨床検査値の推移 (尿・pH)	134
図 14.3-31 被験者ごとの体重の推移	135
図 14.3-32 被験者ごとのバイタルサインの推移 (収縮期血圧)	136
図 14.3-33 被験者ごとのバイタルサインの推移 (拡張期血圧)	137
図 14.3-34 被験者ごとのバイタルサインの推移 (脈拍数)	138

図 14.3-35 被験者ごとのバイタルサインの推移（体温） 139

4. 略号及び用語の定義一覧

表 4-1 略号の定義一覧

略号	用語の定義	
	英語	日本語
6-keto PGF	6-keto prostaglandin F	6-ケトプロスタグランディン F
α 2-PI	α 2-plasmin inhibitor	α 2-プラスミンインヒビター
aGVHD	acute graft-versus-host diseases	急性移植片対宿主病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index	体型指数
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素
CK	creatin kinase	クレアチンキナーゼ
CL	clearance	クリアランス
CLEIA	chemi luminescence enzyme immunoassay	化学発光酵素免疫測定
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRF	case report form	症例報告書用紙
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語基準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DF	defibrotide	デフィブロタイド
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EIA	enzyme immunoassay	酵素免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	full analysis set	最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国医薬品食品局
FDP	fibrin degradation products	フィブリン分解産物
GCP	Good Clinical Practice	医薬品臨床試験実施基準
γ GTP	γ -glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
HBs	hepatitis B surface antigen	B型肝炎ウイルス表面抗原
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IRB	institutional review board	治験審査委員会
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
kel	elimination rate constant	薬物消失速度定数
LPIA	latex photometric immunoassay	ラテックス近赤外比濁法
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NPO	non-profitable organization	非営利団体
PAI	plasminogen activator inhibitor	プラスミノゲンアクチベーターインヒビター
PF-4	platelet factor 4	血小板第4因子
PIC	plasmin- α 2 plasmin inhibitor complex	プラスミン- α 2 プラスミンインヒビター複合体
PK	pharmacokinetics	薬物動態
POC	proof of concept	概念実証