

時（一度軽快・消失して Grade が少なくなっていた場合は最小の時を規準にする）は有害事象が発生したものとして扱い、悪化が確認された日をその有害事象の発現日とした。

臨床検査、バイタルサインについては、治験責任医師がベースラインからの変化を臨床的に有意でないと判定した場合は、有害事象と評価しないこととした。

(2) 有害事象の調査項目

治験中に有害事象が発現した場合は、表 9.5-2に示す項目を調査し、記録することとした。

表 9.5-2 有害事象の調査項目

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	転帰の区分、転帰の確認日、消失日	
	回復 軽快	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 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 死亡	有害事象は消失したが、被験者に後遺症がある場合 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、耐えうる程度 (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

(3) 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った。

治験責任医師又は治験分担医師は、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こととした。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ることとした。また、重篤な有害事象が発生した場合は「9.5.1.4.3 重篤な有害事象が発生した場合の措置」に従うこととした。

なお、治験責任医師は、治験開始に先立ち、本治験で必須とされている各臨床検査項目（9.5.1.3.2項参照）の施設基準値をデータセンターへ提出した。また、検査方法の変更等により施設基準値が変更された場合は、変更内容と変更年月日をデータセンターへ速やかに提出することとした。

9.5.1.4.2 有害事象発生時の対応

治験責任医師又は治験分担医師は、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こととした。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ることとした。

9.5.1.4.3 重篤な有害事象が発生した場合の措置

治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象を認めた場合、被験者のリスクを最低限とするよう、速やかに適切な診断と処置を行うこととした。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（24時間以内）実施医療機関の長に口頭又は文書（「重篤な有害事象報告」）を用いて報告することとした。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こととした。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こととした。

治験責任医師又は治験分担医師は、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こととした。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こととした。

治験責任医師及び研究代表者は、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ともに、本治験の継続、変更又は中止について諮問できるものとした。

〔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、又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

9.5.1.5 薬物動態及び薬力学の解析

治験薬投与日当日、治験責任医師がDF投与を確定した全ての被験者で以下を実施することとした。ただし有害事象により治験責任医師又は治験担当医師が採血を不適切と判断した場合、もしくは、被験者が採血について拒否した場合は採血を中止することとした。ただし、この場合も観察については継続し、有害事象が発生した場合は適切な対処を行うこととした。

(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) 方法と処置

1) 採血

薬物動態及び薬力学的解析のための採血の各々の採血量、採血スピッツ（A：クエン酸 Na 入り採血管、B：抗血小板剤入り採血管、C：EDTA インドメサシン入り採血管）、外注先は測定物質ごとに以下の表に従った。

測定物質	必要量 (血漿:mL)	必要採血量 (全血:mL)	採血スピッツ	外注先
DF(No.1-7)	2.0mL	5.4mL	A (3.2%クエン酸 Naを添加した 真空採血管)	新日本科学
Fibrinogen, PT, APTT	0.5mL	1.8mL	A (3.2%クエン酸 Naを添加した 真空採血管)	院内検査
FDP	0.5mL	5.4mL (同時依頼の 場合)	A (3.2%クエン酸 Naを添加した 真空採血管)	MBC (三菱化学 メディエンス)
D-dimer	0.5mL			
PAI-1 antigen (total PAI-1)	0.5mL			
Protein C antigen	0.3mL			
α 2-PI	0.5mL			
PIC	0.2mL			
Plasminogen activity	0.5mL			
TAT	0.5mL			
TFPI	0.3mL			
PF4	乏血小板血漿 0.3mL	4.5mL	B:専用容器 (抗血小板剤入り採血管)	MBC
Tx-B2	3.0mL	7mL	C:専用容器 (EDTA インドメサシン 入り採血管)	BML (ビー・エム・ エル)
6-keto-PGF	3.0mL	7mL	C:専用容器 (EDTA インドメサシン 入り採血管)	BML

2) 処理方法

以下の方法で処理を実施した。

A : 血漿 (3.2%クエン酸 Na を添加した真空採血管)

3.2%のクエン酸ナトリウム 0.2 mL に血液 1.8 mL の割合で採血し、転倒混和を 5~6 回繰り返した後、速やかに遠心分離 (3000 rpm 10 分) を行い、血漿分離。セラムサンプルチューブに分注後、得られた血漿を -20℃以下で凍結保存する。セラムサンプルチューブには以下を記載する。

症例番号、採血ポイント No.、採血日、測定物質。

B : 乏血小板血漿 (抗血小板剤入り採血管)

あらかじめ専用容器を冷却しておく。(注意: 砕氷水の水面より専用容器中の液面が下になるように、クラッシュアイス内で冷却。) 針を取って静かに専用容器 のフタを開け、血液 4.5 mL を静かに移し、ゆっくり 2~3 回反転倒混和。専用容器を速やかに砕氷と水の入ったラックに入れる。以上を 2 分以内に完了する。

砕氷水に 15~30 分間放置後、採血から 1 時間以内に採取血液を 2,000 G で 30 分間、2~4℃で遠心分離。上清の表面よりやや下の部分をマイクロピペットで 0.3 mL 検体容器へ採取し (血餅に近い部分からの採取、血漿の全量採取は避ける)、セラムサンプルチューブに分注後、得られた血漿を -20℃以下で凍結保存する。セラムサンプルチューブには以下を記載する。

症例番号、採血ポイント No.、採血日、測定物質。

C：血漿（EDTA インドメサシン入り採血管）

採血後、転倒混和を 5～6 回繰り返した後、速やかに遠心分離（3000 rpm 10 分）を行い、血漿分離。セラムサンプルチューブに分注後、得られた血漿を -20℃以下で凍結保存する。セラムサンプルチューブには以下を記載する。

症例番号、採血ポイント No.、採血日、測定物質。

(4) 測定方法

以下に示す方法で測定した。

測定物質	DF	Fibrinogen, PT, APTT	FDP, D-dimer, PIC, ProteinC Ag	PF4,	PAI-1 Ag	α 2-PI, PLG 活性	TAT	Tx-B2, 6-keto-PGF	TFPI
測定方法	HPLC 法	光散乱、凝固点検出方式	LPIA	EIA	ラテックス凝集法	合成基質法	CLEIA	RIA・PEG 法	ELISA 法

(5) 測定パラメータ

薬物動態については、最高血漿中濃度 (C_{max})、及びその到達時間 (T_{max})、投与開始後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24})、半減期 ($T_{1/2}$)、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$)、全身クリアランス、分布容積を算出した。

(6) 採血・採尿サンプル提出方法

院内の提出方法に従って定期回収時に測定後可及的速やかに提出した。

契約する輸送機関を用いて、ドライアイス梱包のうえ、輸送した。輸送は薬物動態解析の対象となった全例の検体を一括して行い、症例番号、採血ポイントのリストを添付した。

送付タイミングは、コホート 1 が終了した時及びコホート 2 が終了したときの 2 回とした。

【採血ポイント設定の根拠】

- DF 薬物動態に関する採血：DF の消失相は海外データより 1 相性と考えられる。日本人でのデータはなく、確認のために分布相付近に 2 ポイント [投与 1 時間、投与終了直前 (開始 2 時間)]、消失相に 4 ポイント (5、15、30、60 分後) 採血を行うこととした。DF 薬物動態試験である R09-1425 study との比較では 0, 1, 2 (immediately prior to the end of infusion), 2.083, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.5, 4, 6, 12, 18, 23 h の下線部が共通採用である。同試験での 6.25 mg/kg 投与での半減期は 0.71 +/- 0.35 h と極めて短いため、2.75 h までで終了とした。
- 薬力学的マーカーに関する採血：意味のある変動はないと想定され、大きな影響が (一定期間) 生じるかどうかを把握できればよいため、それぞれ、投与終了直後及び 24 時間値の 2 ポイントを測定することとした。

9.5.2 測定項目の適切性

本試験は健康成人を対象とした第 I 相試験であり、海外の健康成人を対象とした第 I 相試験におい

てこれまでに重篤な有害事象は確認されていない。日本人被験者に対する 2 用量コホートでの初めての薬物動態試験であるため、用量制限毒性の発現の有無を主たるエンドポイントとし、有害事象プロファイル、DF の薬物動態パラメータの推定、POC としての線溶・凝固系因子及び出血・凝固能に係わるパラメータ変化の評価を副次的エンドポイントとすることとした。

9.6 データの品質保証

9.6.1 標準作業手順書に関する事項

本治験は、改正 GCP による自ら治験を実施する者（治験責任医師）が作成した、治験の実施及び管理に係る業務に関する手順書（標準作業手順書）に従い実施した。

9.6.2 治験実施計画書からの逸脱

治験責任医師は、被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかった場合には、当該実施医療機関の長並びに研究代表者にその旨及びその理由を記載した文書を直ちに提出することとした。

9.6.3 症例報告書の様式及び記載上の注意

症例報告書の見本を付録 16.1.2 に示した。

治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施計画書の規定に従って黒又は青のボールペンを用いて症例報告書を作成し、記名捺印又は署名した。また、中止・脱落と判断した症例についても、症例番号を割り当てた症例は全て症例報告書を作成した。

治験責任医師は、症例報告書の全記載内容が、正確、完全で、読み易いことを確認し、確認日並びに、記名捺印又は署名し、原本をデータセンターへ提出した。なお、その写しは治験責任医師が保存した。

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の識別に症例番号を用いることとし、症例報告書に検査伝票を貼付する際も被験者名、カルテ番号はマジックで塗りつぶすなど識別不能とした上で貼付することとした。

治験責任医師又は治験分担医師は、記入事項を変更又は修正する場合は、前記述が判読できるように二重線（又は一重線、消し線等の適切な線）を引き訂正し、訂正日を記入の上、署名又は捺印することとした。更に重要事項（症例報告書に直接記載され、かつ、原データと解すべき項目）の変更又は修正の場合はその理由も追記することとした。また、記入必須欄については、空欄（データの欠落等）には斜線を入れ記載漏れと区別することとした。

また、治験責任医師は、治験分担医師が行った症例報告書の変更又は修正について点検し、問題がないことを確認した。

9.6.4 データ取扱い時の品質管理

データマネジメント業務に係る開発業務受託機関は、治験に関連する全てのデータの信頼性とその適切な処理を保証するために、データ取扱いの各段階において品質管理を実施した。症例報告書の回収、データの点検・入力・変更・修正などの症例固定までの手順及び解析については、治験責任医師の合意を得た標準作業手順書に従って実施した。

9.6.5 モニタリングに関する事項

本治験が治験実施計画書、標準作業手順書並びに改正 GCP に従い実施されていることを確認するため、予め治験責任医師により作成され、治験審査委員会にて承認された手順書に基づきモニタリングを実施した。

モニタリングを行った場合、モニターはその都度モニタリング報告書を作成し、治験責任医師及び実施医療機関の長に提出した。

実施医療機関の長は、モニタリング報告書を受け取ったときは治験審査委員会に通知し、治験の実施の適切性について文書により意見を受けることとした。また、治験審査委員会が治験を継続することが適切でない旨の意見を述べた場合、実施医療機関の長は当該実施医療機関における本治験の中止を含め、必要な措置を講じることとした。

モニタリング報告書には以下の事項を記載した。

- 1) モニタリングを行った日時
- 2) モニターの氏名
- 3) モニタリングの際に説明等を聴取した治験責任医師等の氏名
- 4) モニタリングの結果の概要
- 5) 4)の規定により治験責任医師に告げた事項
- 6) 5)に規定する事項について講じられるべき措置及び当該措置に関するモニターの意見

9.6.6 監査に関する事項

監査業務に係る開発業務受託機関は、本治験が治験実施計画書、標準作業手順書並びに改正 GCP に従い実施されていることを確認するため、予め治験責任医師にて作成され、治験審査委員会にて承認された手順書に基づき監査を実施した。

監査を実施した場合、監査業務に係る開発業務受託機関は監査報告書を作成し、治験責任医師及び実施医療機関の長に提出することとした。全ての監査終了後、監査業務に係る開発業務受託機関は監査証明書を作成し治験責任医師及び実施医療機関の長に提出した。

実施医療機関の長は、監査報告書を受け取ったときは治験審査委員会に通知し、治験の実施の適切性について文書により意見を受けることとした。また、治験審査委員会が治験を継続することが適切でない旨の意見を述べた場合、実施医療機関の長は当該実施医療機関における本治験の中止を含め、必要な措置を講じることとした。

9.6.7 原資料の特定

原資料とは、症例報告書を作成する際に利用した資料並びに治験審査委員会の審査資料等を意味し、本治験においては以下の文書、データ及び記録と定義した。

文書：同意書、治験審査委員会関連の資料

原データ及び記録

- 1) 診療記録(治験に参加した被験者に関する医療機関にて管理されている診療録に記載されている情報)、看護記録、診療録に添付された臨床検査データ、治験薬管理表、バイタルサインに関するデータ等
- 2) 症例報告書に記載され、かつ原データと解すべき資料：
治験責任医師又は治験分担医師によるコメント、有害事象等の有無・治験薬との因果関係の判定及びコメント、臨床検査値の異常変動の有無に関する判定及びコメント、脱落・中止の有無、中止日、内容及びコメント、被験者の適格性判定等

9.6.8 原資料の直接閲覧

治験責任医師及び実施医療機関は、本治験が適切に行われているか否かについて確認する目的で、モニタリング及び監査並びに規制当局、治験審査委員会による調査に際して必要な資料を直接閲覧に供した。モニタリング及び監査の具体的な実施方法については実施医療機関と治験運営事務局又は当該業務に係る開発業務受託機関との協議により決定した。従って、治験責任医師は、実施医療機関の長と開発業務受託機関が監査に関する契約を締結することが支障なく行われるよう配慮した。また、直接閲覧等で、職務上個人の秘密を知り得た者は、法律上又は道義上その秘密を漏らしてはならないこととした。

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

9.7.1 統計及び解析計画

統計解析計画の概略を以下に示した。なお、統計解析計画の詳細は「統計解析計画書」（付録 16.1.9 参照）に定めた。

9.7.1.1 解析対象集団

安全性評価が主であるため、主たる解析は治験薬投与がなされた全ての被験者を対象とした。

(1) 最大の解析対象集団（full analysis set : FAS）

適格性確認後、治験責任医師が投与予定日に投薬決定した被験者のうち、治験薬が投与された被験者の集団とした。ただし、重大な GCP 違反があった被験者については除外した。

(2) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol set : PPS）

最大の解析対象集団（FAS）から以下の基準に該当する被験者を除いた集団とした。

- 1) 治験薬が全量投与されていない、治験薬の過剰投与、併用療法違反など重大な治験実施計画書違反があった被験者
- 2) 来院しないなどの理由により、DLT 評価期間に十分な有害事象発現の観察ができなかった被験者

9.7.1.2 症例の取扱い

症例の取扱いは、以下の基準に従い治験責任医師と研究代表者が合議の上、決定した。

観察不備により、治験薬の過剰投与、併用療法など重大な治験実施計画書違反があった例を同定する。予定では FAS を主たる評価として用いるが、詳細の状況を含め、安全性評価に最も適した症例集団となるように研究代表者、治験責任医師にて検討し、FAS 及び PPS のいずれが安全性評価として適切かを決定する。なお、新たな症例の取扱いを決定した場合には、その項目、内容、決定した日付を記録に残し、治験総括報告書へ記載する。

9.7.1.3 欠落・不採用データの取扱い

データの集計時、臨床検査値・自他覚所見のデータは、原則として以下のように取り扱うこととした。ただし、疑義が生じた場合には効果安全性評価委員会での最終決定することとした。

- (1) 投与開始前の検査値が複数存在する場合は、投与開始に最も近いデータを採用する。
- (2) 観察項目の中で、観察されなかった項目については、欠測として取り扱う。溶血などにより測

定値の信頼性がないことが明らかである場合も欠測とする。

(3) 臨床検査値において、1日に複数回の検査が実施された場合は、最も悪い結果を採用する。

9.7.1.4 統計解析

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。

9.7.1.5 中間解析及び効果安全性評価委員会による検討

本治験では、第1コホート終了後、第1コホートでの安全性確認及び第2コホートへの移行の可否について、効果安全性評価委員会による検討が計画された。このため、第1コホートにおけるデータの集計・解析を行った。

「6.1 研究組織 (3) 効果安全性評価委員会」に示したとおり、効果安全性評価委員会は委員長を含む3名の臨床薬理、薬事・薬剤開発及び生物統計、並びに血液凝固の各専門家で構成され、「効果安全性評価委員会に関する手順書」に従い、治験の進行及び重要なエンドポイントを評価し、治験の継続・治験計画の変更又は治験の中止について答申することとした。

「効果安全性評価委員会に関する手順書」及び検討・答申に関する記録を付録16.1.9に添付した。

9.7.2 被験者数の決定

目標被験者数 20名（実薬投与：16名、プラセボ投与：4名）

【設定根拠】

本治験は日本人健康成人男性を対象とし、治験薬の安全性の検討を主たる目的として実施した第I相試験である。日本人に初めてDFを投与する治験であることから、安全性の評価に必要な被験者数として1用量コホートあたり8名を設定した。

また、薬物動態の検討において、PKパラメータを適切に評価するため、各用量で8名の被験者が必要と考えられた。

更に、薬力学的な検討として、健康成人における線溶・凝固系因子の変動を評価するため、これらの因子が採血条件による影響を受けやすいことや日内変動が予想されることを考慮し、これらの因子の変動を適切に評価するため、1コホートにつき2名のプラセボ投与被験者を設定した。

9.8 治験の実施又は計画された解析に関する変更

9.8.1 治験実施計画書の変更

本治験開始後に治験実施計画書の変更は行われなかった。

9.8.2 解析計画の変更

解析計画書の内容を統計解析責任者との協議により変更する場合には、変更内容を全て本治験の解析報告書及び治験総括報告書に記載することとした。

本治験開始後に解析計画書の変更は行われなかった。

10. 治験対象被験者

10.1 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を図 10.1-1に示した。

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。プロトコール治療中止例はなく、全ての被験者でプロトコール治療が完了した。

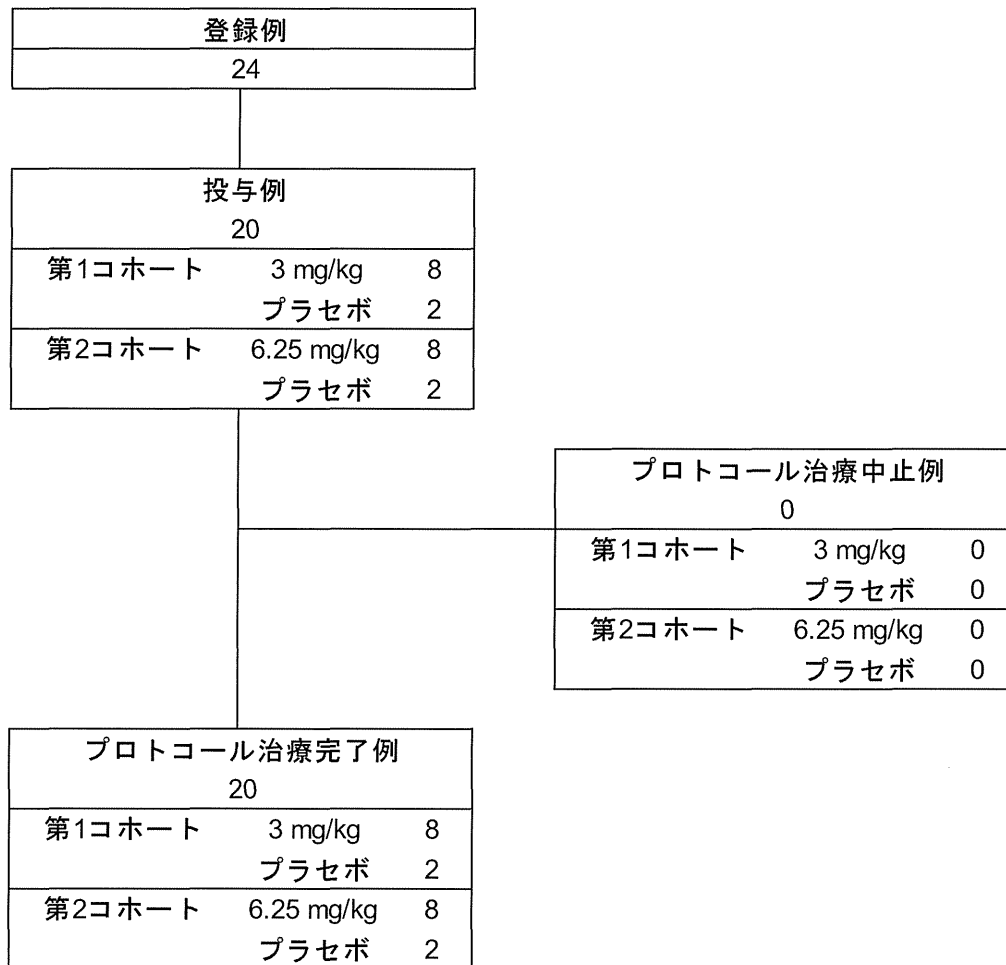


図 10.1-1 被験者の内訳

10.2 治験実施計画書からの逸脱

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。

11. 薬物動態及び薬力学の評価

11.1 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 11.1-1に示した。

治験薬を投与した被験者 20 名を FAS 及び PPS 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。

表 11.1-1 解析対象集団の内訳（治験薬投与例）

	3 mg/kg 群	6.25 mg/kg 群	プラセボ群	合計
治験薬投与例	8	8	4	20
FAS	8 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	20 (100.0)
PPS	8 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	20 (100.0)

11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 11.2-1に示した。また、PPS における人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 14.1-1に示した。

本治験参加の同意を取得した時点での DF 3 mg/kg 群、6.25 mg/kg 群、及びプラセボ群の被験者の年齢の平均値（標準偏差）は、それぞれ 26.4 (8.3) 歳、32.8 (7.1) 歳、及び 25.3 (8.5) 歳で、DF 6.25 mg/kg 群の被験者の平均年齢がやや高かった。

同様に、スクリーニング検査時での各群の BMI の平均値（標準偏差）は、それぞれ 21.48 (1.10) kg/m²、21.30 (1.59) kg/m²、及び 21.80 (1.46) kg/m²で、各投与群で同様の値を示した。

いずれの投与群においても、合併症、既往歴を有する被験者はなかった。また、飲酒習慣の有無、喫煙習慣の有無をはじめ、被験者背景に関する他の全ての項目について、投与群間に顕著な差は認められなかった。

人口統計学的及び他の基準値の特性を含む被験者一覧を付録 16.2.4に添付した。

表 11.2-1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (FAS)

項目		3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	合計 20
性別	男性	8(100.0)	8(100.0)	4(100.0)	20(100.0)
	女性	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
年齢 (同意取得時: 歳)	被験者数	8	8	4	20
	平均値(標準偏差)	26.4 (8.3)	32.8 (7.1)	25.3 (8.5)	28.7 (8.2)
	中央値(最小値 - 最大値)	22.5 (20 - 41)	31.0 (22 - 43)	21.5 (20 - 38)	28.5 (20 - 43)
	Q1、Q3	20.0、32.5	29.5、38.0	20.5、30.0	21.5、35.0
身長 (スクリーニング検査時: cm)	被験者数	8	8	4	20
	平均値(標準偏差)	168.53 (4.44)	171.69 (7.42)	172.78 (4.22)	170.64 (5.80)
	中央値(最小値 - 最大値)	167.60 (162.8 - 176.1)	170.75 (159.5 - 186.2)	173.70 (167.0 - 176.7)	170.50 (159.5 - 186.2)
	Q1、Q3	165.75、171.30	169.55、173.60	169.75、175.80	167.20、174.45
BMI (スクリーニング検査時: kg/m ²)	被験者数	8	8	4	20
	平均値(標準偏差)	21.48 (1.10)	21.30 (1.59)	21.80 (1.46)	21.47 (1.33)
	中央値(最小値 - 最大値)	21.25 (20.1 - 23.4)	20.60 (19.4 - 23.9)	21.85 (20.3 - 23.2)	21.00 (19.4 - 23.9)
	Q1、Q3	20.65、22.25	20.25、22.70	20.55、23.05	20.50、22.70
薬物過敏症もしくは 特異体質の有無	なし	8(100.0)	8(100.0)	4(100.0)	20(100.0)
	あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
薬物依存の有無	なし	8(100.0)	8(100.0)	4(100.0)	20(100.0)
	あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
飲酒習慣の有無	なし	3(37.5)	4(50.0)	3(75.0)	10(50.0)
	あり	5(62.5)	4(50.0)	1(25.0)	10(50.0)
喫煙習慣の有無	なし	6(75.0)	7(87.5)	4(100.0)	17(85.0)
	あり	2(25.0)	1(12.5)	0(0.0)	3(15.0)
アルコール摂取の有無	なし	8(100.0)	8(100.0)	4(100.0)	20(100.0)
	あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カフェイン含有 食品飲料摂取の有無	なし	8(100.0)	8(100.0)	4(100.0)	20(100.0)
	あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
スクリーニング検査1年以内 の採血歴の有無	なし	8(100.0)	7(87.5)	4(100.0)	19(95.0)
	あり	0(0.0)	1(12.5)	0(0.0)	1(5.0)
治験参加歴の有無	なし	8(100.0)	7(87.5)	4(100.0)	19(95.0)
	あり	0(0.0)	1(12.5)	0(0.0)	1(5.0)
投与前28日以内の他の 医師の医療行為の有無	なし	8(100.0)	8(100.0)	4(100.0)	20(100.0)
	あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
既往歴の有無	なし	8(100.0)	8(100.0)	4(100.0)	20(100.0)
	あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
服薬歴の有無	なし	8(100.0)	8(100.0)	4(100.0)	20(100.0)
	あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
合併症の有無	なし	8(100.0)	8(100.0)	4(100.0)	20(100.0)
	あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

11.3 治験薬投与の遵守状況の測定

本治験では、治験薬を単回静脈内投与したため、血漿中薬物濃度の測定結果をもって治験薬投与の遵守状況を確認した。

11.4 薬物動態及び薬力学に関する成績

11.4.1 薬物動態の解析

11.4.1.1 血漿中薬物濃度の推移

用量群ごとの血漿中 DF 濃度の平均値の経時的推移を図 11.4-1 に、DF 6.25 mg/kg 群の各測定時点での血漿中 DF 濃度の要約統計量を表 11.4-1 に示した。

また、被験者ごとの血漿中 DF 濃度の一覧を付録 16.2.5 に添付した。

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) $\mu\text{g/mL}$ となり、その後、投与開始 2 時間後の 20.591 (4.107) $\mu\text{g/mL}$ 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) $\mu\text{g/mL}$ 、13.366 (2.165) $\mu\text{g/mL}$ 、及び 6.598 (5.484) $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$)未満の値となった。

一方、DF 3 mg/kg 群では、被験者ごとの血漿中 DF 濃度は、治験薬投与開始 1 時間後及び 2 時間後でそれぞれ 8.595~9.883 µg/mL 及び 8.638~9.913 µg/mL の範囲内の値を示し、その後、投与終了 5 分後及び 15 分後でそれぞれ 8.246~9.409 µg/mL 及び 7.426~8.316 µg/mL の範囲内の値となった。いずれの測定時点においても DF 3 mg/kg 投与後の血漿中 DF 濃度は定量下限値 (10 µg/mL) 未満の値を示していたため、全ての測定値を参考値として取り扱った。

参考値として算出した DF 3 mg/kg 単回静脈内投与後の血漿中 DF 濃度の要約統計量を表 11.4-2 に示した。

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) µg/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) µg/mL、8.9494 (0.4417) µg/mL、7.0073 (2.8432) µg/mL、2.5339 (3.5038) µg/mL、及び 0.7943 (2.2465) µg/mL と推移した。

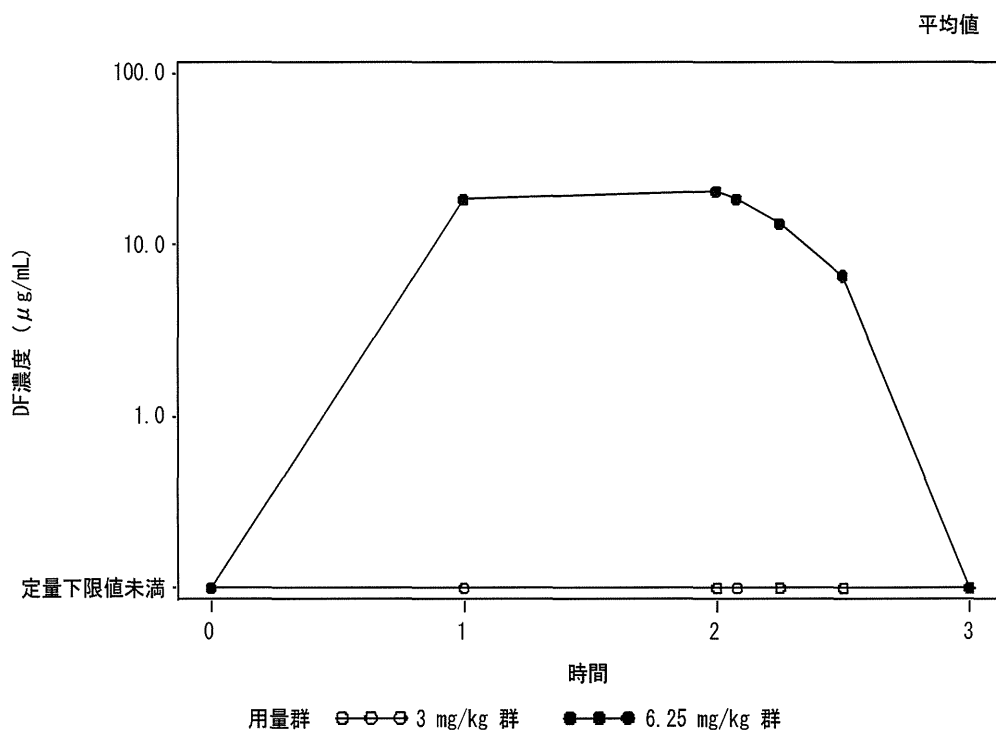


図 11.4-1 血漿中 DF 濃度の平均値の経時的推移

表 11.4-1 血漿中 DF 濃度の要約統計量 (DF 6.25 mg/kg 群)

単位 : µg/mL

用量群	統計量	投与前	投与中		投与終了後			
			開始1時間	開始2時間	5分	15分	30分	60分
6.25 mg/kg 群	被験者数	8	8	8	8	8	8	8
	平均値 (標準偏差)	0.000 (0.000)	18.366 (3.483)	20.591 (4.107)	18.550 (3.911)	13.366 (2.165)	6.598 (5.484)	0.000 (0.000)
	中央値 (最小値 - 最大値)	0.000 (0.00 - 0.00)	17.245 (16.15 - 26.79)	19.045 (17.65 - 30.03)	17.190 (15.72 - 27.30)	12.905 (10.67 - 18.03)	10.120 (0.00 - 11.63)	0.000 (0.00 - 0.00)
	幾何平均	-	18.131	20.291	18.245	13.227	10.541	-
	幾何CV	-	16.5	17.7	18.9	15.3	5.8	-
	Q1、Q3	0.000、0.000	16.675、18.075	18.225、21.255	15.980、19.520	12.345、13.865	0.000、10.455	0.000、0.000

表 11.4-2 血漿中 DF 濃度 (参考値) の要約統計量 (DF 3 mg/kg 群)

単位 : µg/mL

用量群	統計量	投与前	投与中		投与終了後			
			開始1時間	開始2時間	5分	15分	30分	60分
3 mg/kg 群	被験者数	8	8	8	8	8	8	8
	平均値 (標準偏差)	0.0000 (0.0000)	9.2305 (0.4235)	9.1738 (0.4148)	8.9494 (0.4417)	7.0073 (2.8432)	2.5339 (3.5038)	0.7943 (2.2465)
	中央値 (最小値 - 最大値)	0.0000 (0.000 - 0.000)	9.2100 (8.595 - 9.883)	9.1605 (8.638 - 9.913)	9.0235 (8.246 - 9.409)	8.0505 (0.000 - 8.316)	0.0000 (0.000 - 7.189)	0.0000 (0.000 - 6.354)
	幾何平均	-	9.2220	9.1656	8.9397	8.0040	6.7490	6.3540
	幾何CV	-	4.6	4.5	5.0	3.6	6.0	-
	Q1、Q3	0.0000、0.0000	8.9425、9.5305	8.8395、9.4195	8.5780、9.3685	7.6970、8.1235	0.0000、6.5410	0.0000、0.0000

11.4.1.2 薬物動態パラメータの解析

DF 6.25 mg/kg 群での薬物動態パラメータの要約統計量を表 11.4-3に示した。

また、全ての被験者のいずれの測定時点においても血漿中 DF 濃度が定量下限値 (10 µg/mL) 未満の値となった DF 3 mg/kg 群の薬物動態パラメータは参考値として取り扱い、その要約統計量を表 11.4-4に示した。

DF 6.25 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 20.59 (4.11) µg/mL、 T_{\max} で 2.00 (0.00) hr、 AUC_{0-3} で 37.09 (7.82) µg·hr/mL、 $AUC_{0-\infty}$ で 42.32 (6.95) µg·hr/mL であった。

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。

また、 C_{\max} 、 AUC_{0-3} 、及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、それぞれ 20.29 µg/mL、36.47 µg·hr/mL、及び 41.87 µg·hr/mL であった。

いずれの薬物動態パラメータについても、最小値と最大値の範囲が比較的小さく、平均値と中央値が近似した値を示していた。

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) µg/mL、 T_{\max} で 1.65 (0.54) hr、 AUC_{0-3} で 17.92 (2.03) µg·hr/mL、 $AUC_{0-\infty}$ で 32.66 (6.40) µg·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。

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)

用量群	統計量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	kel (1/hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-3} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	CL_{tot} (L/hr)	V_d (L)
6.25 mg/kg 群	被験者数	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値 (標準偏差)	20.59 (4.11)	2.00 (0.00)	1.55 (0.33)	0.47 (0.10)	37.09 (7.82)	42.32 (6.95)	9.269 (1.175)	7.31 (1.25)
	中央値 (最小値 - 最大値)	19.05 (17.65 - 30.03)	2.00 (2.00 - 2.00)	1.53 (1.08 - 2.08)	0.46 (0.33 - 0.64)	35.46 (29.96 - 54.57)	41.67 (33.75 - 57.60)	9.064 (7.638 - 11.28)	7.17 (5.14 - 9.06)
	幾何平均	20.29	-	1.52	0.46	36.47	41.87	9.205	7.21
	幾何CV	17.72	-	21.81	22.19	19.09	15.41	12.58	17.80
	Q1、Q3	18.23、21.26	2.00、2.00	1.33、1.78	0.40、0.53	31.84、38.79	38.70、43.25	8.479、10.08	6.84、8.12

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)

用量群	統計量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	kel (1/hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-3} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	CL_{tot} (L/hr)	V_d (L)
3 mg/kg 群	被験者数	8	8	7	7	8	7	7	7
	平均値 (標準偏差)	9.296 (0.447)	1.65 (0.54)	0.53 (0.18)	1.45 (0.54)	17.92 (2.03)	32.66 (6.40)	5.769 (0.984)	10.60 (1.76)
	中央値 (最小値 - 最大値)	9.224 (8.638 - 9.913)	2.00 (1.00 - 2.08)	0.51 (0.30 - 0.78)	1.36 (0.89 - 2.29)	17.67 (15.12 - 22.09)	30.43 (25.26 - 43.07)	6.310 (4.238 - 6.795)	10.21 (8.56 - 12.74)
	幾何平均	9.286	-	0.51	1.37	17.83	32.16	5.690	10.47
	幾何CV	4.797	-	37.78	37.30	10.99	19.02	18.40	16.78
	Q1、Q3	9.010、9.674	1.00、2.04	0.33、0.71	0.98、2.08	16.84、18.58	28.63、39.83	4.62、6.45	8.75、12.48

11.4.2 薬力学の解析

線溶・凝固因子のうち、Fibrinogen、PT、APTT、Protein C antigen、 α 2-PI、PIC、plasminogen activity、TFPI、PF-4、Tx-B2、及び6-keto-PGFの11項目の治験薬投与前、投与終了直後、及び投与終了24時間後での測定結果の要約統計量をDF 3 mg/kg群、DF 6.25 mg/kg群、及びプラセボ投与群についてそれぞれ表 11.4-5、表 11.4-6、及び表 11.4-7に、それぞれの線溶・凝固因子の平均値の推移を図 14.2-1～図 14.2-11に示した。

また、FDP、D-dimer、PAI-1 antigen、TATの4項目について、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・異常判定結果の頻度分布を表 11.4-8に示した。

また、全ての線溶・凝固因子について、個々の被験者での測定値の推移を図 14.2-12～図 14.2-26に示した。

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。

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、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。いずれの投与群においても、投与24時間値は投与前値に近似していた。

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へ増加していた。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。

その他の線溶・凝固因子及び血小板機能(Fibrinogen、Protein C antigen、 α 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。

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。

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。

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6.25 mg/kg群での増加が顕著であった。

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、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。

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。

表 11.4-5 線溶・凝固因子の要約統計量 (DF 3 mg/kg 群)

線溶・凝固因子	検査時期	3 mg/kg 群					
		被験者数	平均値 (標準偏差)	中央値 (最小値 - 最大値)	幾何平均	幾何CV	Q1、Q3
Fibrinogen (mg/dL)	投与前	8	226.0 (28.9)	221.0 (191 - 271)	224.4	12.8	202.5、249.5
	投与終了後 (直後)	8	235.5 (35.5)	228.5 (201 - 289)	233.2	14.8	205.0、263.5
	投与終了後 (24時間)	8	227.4 (33.8)	227.0 (182 - 279)	225.2	15.0	199.0、253.0
PT (%)	投与前	8	99.4 (11.1)	100.0 (86 - 119)	98.8	11.1	89.5、105.5
	投与終了後 (直後)	8	92.8 (7.3)	93.0 (82 - 106)	92.5	7.9	87.5、96.5
	投与終了後 (24時間)	8	95.1 (13.0)	95.5 (81 - 123)	94.4	12.9	85.5、97.5
APTT (%)	投与前	8	91.9 (20.3)	90.5 (57 - 130)	89.8	23.3	85.0、98.5
	投与終了後 (直後)	8	92.9 (17.2)	94.5 (62 - 120)	91.4	19.8	83.5、102.5
	投与終了後 (24時間)	8	94.4 (21.1)	94.5 (53 - 130)	92.0	25.6	90.5、101.0
Protein C antigen (%)	投与前	8	112.3 (21.8)	108.5 (87 - 150)	110.5	18.9	97.0、125.0
	投与終了後 (直後)	8	114.1 (20.1)	110.5 (90 - 146)	112.6	17.3	99.0、129.0
	投与終了後 (24時間)	8	112.4 (22.4)	107.0 (85 - 151)	110.5	19.4	98.0、126.5
α2-PI (%)	投与前	8	94.1 (4.6)	94.5 (86 - 100)	94.0	4.9	91.5、97.5
	投与終了後 (直後)	8	93.4 (5.6)	92.0 (85 - 102)	93.2	6.0	90.0、98.0
	投与終了後 (24時間)	8	93.4 (5.6)	95.5 (83 - 98)	93.2	6.1	89.5、98.0
PIC (µg/mL)	投与前	8	0.43 (0.19)	0.40 (0.2 - 0.7)	0.39	52.0	0.25、0.60
	投与終了後 (直後)	8	0.43 (0.20)	0.40 (0.2 - 0.7)	0.38	54.2	0.25、0.60
	投与終了後 (24時間)	8	0.43 (0.23)	0.45 (0.1 - 0.8)	0.36	75.3	0.25、0.55
Plasminogen activity (%)	投与前	8	87.4 (19.2)	93.0 (44 - 105)	84.9	28.4	83.5、98.5
	投与終了後 (直後)	8	87.5 (19.9)	90.5 (44 - 108)	84.9	28.9	83.5、100.0
	投与終了後 (24時間)	8	87.5 (19.0)	91.5 (45 - 109)	85.1	27.7	85.0、96.5
TFPI (ng/mL)	投与前	8	17.16 (3.29)	16.10 (13.2 - 22.3)	16.90	18.6	15.15、19.65
	投与終了後 (直後)	8	26.16 (5.62)	25.15 (19.6 - 36.1)	25.67	20.9	21.95、29.70
	投与終了後 (24時間)	8	17.28 (4.22)	16.10 (12.5 - 25.0)	16.85	24.0	14.15、20.10
PF4 (ng/mL)	投与前	8	6.5 (2.5)	6.0 (4 - 10)	6.1	40.9	4.0、9.0
	投与終了後 (直後)	8	7.0 (2.7)	6.0 (3 - 12)	6.5	42.2	6.0、8.5
	投与終了後 (24時間)	8	4.3 (2.8)	3.5 (2 - 11)	3.7	52.7	3.0、4.0
Tx-B2 (pg/mL)	投与前	8	13.1 (1.5)	12.5 (12 - 16)	13.1	10.7	12.0、14.0
	投与終了後 (直後)	8	14.3 (2.4)	14.0 (11 - 18)	14.1	16.7	12.5、16.0
	投与終了後 (24時間)	8	13.1 (1.6)	13.0 (11 - 16)	13.0	11.7	12.0、14.0
6-keto-PGF (pg/mL)	投与前	8	19.8 (1.9)	19.0 (17 - 23)	19.7	9.5	19.0、21.0
	投与終了後 (直後)	8	19.6 (3.1)	19.0 (16 - 25)	19.4	15.6	17.0、22.0
	投与終了後 (24時間)	8	19.3 (3.0)	18.0 (16 - 24)	19.1	15.1	17.0、22.0

表 11.4-6 線溶・凝固因子の要約統計量 (DF 6.25 mg/kg 群)

線溶・凝固因子	検査時期	6.25 mg/kg 群					
		被験者数	平均値 (標準偏差)	中央値 (最小値 - 最大値)	幾何平均	幾何CV	Q1、Q3
Fibrinogen (mg/dL)	投与前	8	246.0 (50.3)	236.5 (195 - 348)	241.9	19.4	206.5、269.5
	投与終了後 (直後)	8	245.4 (42.4)	235.5 (200 - 328)	242.4	16.6	214.0、268.0
	投与終了後 (24時間)	8	255.9 (45.7)	247.5 (206 - 330)	252.4	17.7	217.5、290.5
PT (%)	投与前	8	94.3 (15.0)	96.0 (73 - 117)	93.2	16.3	81.0、105.0
	投与終了後 (直後)	8	81.8 (11.6)	85.0 (61 - 95)	81.0	15.0	74.0、90.0
	投与終了後 (24時間)	8	91.1 (12.4)	90.5 (69 - 108)	90.3	14.3	84.5、101.0
APTT (%)	投与前	8	103.1 (18.7)	104.5 (67 - 129)	101.5	20.1	95.0、115.0
	投与終了後 (直後)	8	91.8 (14.6)	98.0 (59 - 104)	90.5	18.7	87.5、100.0
	投与終了後 (24時間)	8	110.3 (19.7)	116.0 (66 - 130)	108.3	21.5	106.0、121.0
Protein C antigen (%)	投与前	8	105.5 (9.3)	105.5 (92 - 124)	105.1	8.7	100.0、108.5
	投与終了後 (直後)	8	109.4 (12.9)	104.0 (94 - 134)	108.7	11.4	102.5、117.0
	投与終了後 (24時間)	8	103.8 (11.2)	100.5 (94 - 126)	103.2	10.5	94.5、110.0
α 2-PI (%)	投与前	8	98.6 (3.7)	98.5 (92 - 104)	98.6	3.7	97.0、101.0
	投与終了後 (直後)	8	95.1 (5.1)	95.5 (88 - 103)	95.0	5.4	91.0、98.5
	投与終了後 (24時間)	8	94.4 (3.8)	94.0 (89 - 99)	94.3	4.0	91.5、98.0
PIC (μ g/mL)	投与前	8	0.56 (0.21)	0.55 (0.3 - 0.9)	0.53	41.3	0.40、0.70
	投与終了後 (直後)	8	0.64 (0.12)	0.60 (0.5 - 0.8)	0.63	18.6	0.55、0.75
	投与終了後 (24時間)	8	0.64 (0.31)	0.55 (0.3 - 1.2)	0.58	47.9	0.45、0.80
Plasminogen activity (%)	投与前	8	87.6 (4.7)	86.5 (82 - 97)	87.5	5.3	84.5、90.0
	投与終了後 (直後)	8	87.3 (4.5)	88.0 (81 - 95)	87.2	5.1	83.5、89.5
	投与終了後 (24時間)	8	89.9 (6.3)	90.5 (81 - 100)	89.7	7.0	85.0、93.5
TFPI (ng/mL)	投与前	8	18.49 (4.65)	17.05 (13.1 - 25.9)	18.02	24.1	15.90、21.50
	投与終了後 (直後)	8	43.33 (10.56)	40.10 (28.9 - 61.3)	42.23	24.5	37.10、51.00
	投与終了後 (24時間)	8	18.06 (4.27)	16.90 (12.3 - 24.4)	17.63	23.7	15.40、21.60
PF4 (ng/mL)	投与前	8	16.9 (11.5)	13.5 (6 - 38)	14.0	71.6	9.0、23.0
	投与終了後 (直後)	8	19.1 (13.9)	14.5 (6 - 48)	15.7	73.5	10.5、24.5
	投与終了後 (24時間)	8	8.4 (4.5)	8.0 (2 - 16)	7.1	73.7	5.0、11.5
Tx-B2 (pg/mL)	投与前	8	16.6 (3.5)	17.5 (12 - 22)	16.3	21.9	13.5、18.5
	投与終了後 (直後)	8	14.3 (1.8)	14.0 (11 - 17)	14.1	13.3	13.5、15.5
	投与終了後 (24時間)	8	14.0 (0.8)	14.0 (13 - 15)	14.0	5.4	13.5、14.5
6-keto-PGF (pg/mL)	投与前	8	23.9 (2.4)	23.5 (20 - 28)	23.8	9.9	23.0、25.0
	投与終了後 (直後)	8	23.0 (2.7)	22.5 (20 - 28)	22.9	11.4	21.0、24.5
	投与終了後 (24時間)	8	22.5 (2.0)	23.0 (20 - 25)	22.4	9.0	20.5、24.0