

表 11.4-7 線溶・凝固因子の要約統計量（プラセボ群）

線溶・凝固因子	検査時期	プラセボ群					
		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	4	215.8 (29.7)	221.0 (176 - 245)	214.1	14.4	194.0、237.5
	投与終了後 (直後)	4	219.5 (34.1)	224.5 (176 - 253)	217.4	16.2	193.0、246.0
	投与終了後 (24時間)	4	225.3 (31.3)	219.5 (196 - 266)	223.7	13.7	201.0、249.5
PT (%)	投与前	4	96.3 (8.0)	97.0 (86 - 105)	96.0	8.4	90.5、102.0
	投与終了後 (直後)	4	94.0 (6.2)	92.0 (89 - 103)	93.9	6.4	90.5、97.5
	投与終了後 (24時間)	4	95.3 (7.1)	95.5 (87 - 103)	95.0	7.5	89.5、101.0
APTT (%)	投与前	4	84.3 (9.0)	84.5 (74 - 94)	83.9	10.7	77.0、91.5
	投与終了後 (直後)	4	82.3 (9.0)	82.5 (74 - 90)	81.9	11.0	74.5、90.0
	投与終了後 (24時間)	4	86.3 (9.0)	88.0 (74 - 95)	85.9	10.8	80.0、92.5
Protein C antigen (%)	投与前	4	106.0 (10.9)	110.0 (90 - 114)	105.6	10.8	99.5、112.5
	投与終了後 (直後)	4	106.0 (12.1)	111.0 (88 - 114)	105.4	12.2	99.5、112.5
	投与終了後 (24時間)	4	110.3 (12.3)	115.0 (92 - 119)	109.7	11.9	103.0、117.5
α2-PI (%)	投与前	4	90.3 (4.3)	90.5 (86 - 94)	90.2	4.8	86.5、94.0
	投与終了後 (直後)	4	90.5 (4.0)	89.5 (87 - 96)	90.4	4.4	87.5、93.5
	投与終了後 (24時間)	4	92.5 (6.5)	95.0 (83 - 97)	92.3	7.2	88.5、96.5
PIC (µg/mL)	投与前	4	0.48 (0.25)	0.45 (0.2 - 0.8)	0.42	62.8	0.30、0.65
	投与終了後 (直後)	4	0.48 (0.29)	0.35 (0.3 - 0.9)	0.42	55.6	0.30、0.65
	投与終了後 (24時間)	4	0.48 (0.22)	0.40 (0.3 - 0.8)	0.44	43.6	0.35、0.60
Plasminogen activity (%)	投与前	4	90.8 (9.7)	91.0 (79 - 102)	90.4	10.8	83.5、98.0
	投与終了後 (直後)	4	93.3 (11.3)	92.5 (81 - 107)	92.7	12.1	84.5、102.0
	投与終了後 (24時間)	4	97.8 (8.7)	96.5 (90 - 108)	97.5	8.9	90.5、105.0
TFPI (ng/mL)	投与前	4	15.68 (1.93)	16.15 (13.1 - 17.3)	15.58	12.8	14.20、17.15
	投与終了後 (直後)	4	15.40 (1.14)	15.65 (13.8 - 16.5)	15.37	7.6	14.70、16.10
	投与終了後 (24時間)	4	15.88 (1.39)	16.15 (14.0 - 17.2)	15.83	9.0	14.85、16.90
PF4 (ng/mL)	投与前	4	12.0 (3.7)	11.5 (8 - 17)	11.6	31.7	9.5、14.5
	投与終了後 (直後)	4	4.5 (2.4)	3.5 (3 - 8)	4.1	48.9	3.0、6.0
	投与終了後 (24時間)	4	4.8 (2.2)	4.0 (3 - 8)	4.4	43.6	3.5、6.0
Tx-B2 (pg/mL)	投与前	4	15.3 (1.0)	15.5 (14 - 16)	15.2	6.4	14.5、16.0
	投与終了後 (直後)	4	13.0 (1.8)	13.0 (11 - 15)	12.9	14.2	11.5、14.5
	投与終了後 (24時間)	4	13.8 (1.9)	14.5 (11 - 15)	13.6	14.8	12.5、15.0
6-keto-PGF (pg/mL)	投与前	4	22.8 (3.2)	22.5 (20 - 26)	22.6	14.2	20.0、25.5
	投与終了後 (直後)	4	20.0 (3.7)	19.5 (16 - 25)	19.7	18.6	17.5、22.5
	投与終了後 (24時間)	4	19.5 (2.6)	19.0 (17 - 23)	19.4	13.3	17.5、21.5

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

線溶・凝固因子	検査時期	3 mg/kg 群		6.25 mg/kg 群		プラセボ群	
		正常	異常	正常	異常	正常	異常
FDP (µg/mL)	投与前	7( 87.5)	1( 12.5)	6( 75.0)	2( 25.0)	3( 75.0)	1( 25.0)
	投与終了後 (直後)	7( 87.5)	1( 12.5)	5( 62.5)	3( 37.5)	4(100.0)	0( 0.0)
	投与終了後 (24時間)	7( 87.5)	1( 12.5)	5( 62.5)	3( 37.5)	4(100.0)	0( 0.0)
D-dimer (µg/mL)	投与前	8(100.0)	0( 0.0)	6( 75.0)	2( 25.0)	4(100.0)	0( 0.0)
	投与終了後 (直後)	8(100.0)	0( 0.0)	6( 75.0)	2( 25.0)	4(100.0)	0( 0.0)
	投与終了後 (24時間)	8(100.0)	0( 0.0)	6( 75.0)	2( 25.0)	4(100.0)	0( 0.0)
PAI-1 antigen (ng/mL)	投与前	1( 12.5)	7( 87.5)	5( 62.5)	3( 37.5)	1( 25.0)	3( 75.0)
	投与終了後 (直後)	4( 50.0)	4( 50.0)	6( 75.0)	2( 25.0)	2( 50.0)	2( 50.0)
	投与終了後 (24時間)	4( 50.0)	4( 50.0)	6( 75.0)	2( 25.0)	1( 25.0)	3( 75.0)
TAT (ng/mL)	投与前	5( 62.5)	3( 37.5)	0( 0.0)	8(100.0)	0( 0.0)	4(100.0)
	投与終了後 (直後)	8(100.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	8(100.0)	3( 75.0)	1( 25.0)
	投与終了後 (24時間)	8(100.0)	0( 0.0)	2( 25.0)	6( 75.0)	4(100.0)	0( 0.0)

## 11.4.3 統計・解析上の論点

## 11.4.3.1 共変量による調整

本治験では、共変量による調整は実施しなかった。

#### 11.4.3.2 脱落又は欠測値の取扱い

DF 投与群の全ての被験者において、血漿中 DF 濃度測定が行われ、薬物動態パラメータが算出された。また、FAS の全ての被験者において、線溶・凝固因子が測定され、脱落及び欠測値はなかった。

#### 11.4.3.3 中間解析及びデータモニタリング

本治験では、効果安全性評価委員会による第 1 コホートにおける安全性の確認及び第 2 コホートへの移行の可否について検討を行うため、第 1 コホート終了後に中間解析を実施した。

薬力学の解析結果に関しては、第 1 コホートでの線溶・凝固パラメータの変動は容認可能な範囲内であると判断された。

#### 11.4.3.4 多施設共同治験

本治験は単一施設で実施した。

#### 11.4.3.5 多重比較・多重性

本治験では、多重性の調整は実施しなかった。

#### 11.4.3.6 有効性評価の部分集団の使用

該当せず。

#### 11.4.3.7 同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験

該当せず。

#### 11.4.3.8 部分集団の検討

本治験では、部分集団の検討は実施しなかった。

#### 11.4.4 個別反応データの作表

被験者ごとの薬力学データ（線溶・凝固系因子）の推移を図 14.2-12～図 14.2-26に示した。

#### 11.4.5 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係

線溶・凝固系因子に対する DF の用量ごとの結果について、「11.4.2 薬力学の解析」に示した。なお、線溶・凝固系因子に対する DF の影響に関する用量相関性の解析は行わなかった。

#### 11.4.6 薬物－薬物及び薬物－疾患の相互作用

本治験では、薬物－薬物及び薬物－疾患の相互作用は検討しなかった。

#### 11.4.7 被験者ごとの表示

被験者ごとの薬物濃度並びに薬物動態パラメータの一覧を付録 16.2.5に添付した。また、被験者ごとの線溶・凝固因子の一覧を付録 16.2.6に添付した。

## 11.4.8 薬物動態及び薬力学の結論

### 11.4.8.1 薬物動態の結論

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 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  $\mu\text{g/mL}$ ）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。

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。

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)  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{\max}$  で 2.00 (0.00) hr、 $AUC_{0-3}$  で 37.09 (7.82)  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  で 42.32 (6.95)  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であった。

同様に、 $kel$  は 1.55 (0.33) 1/hr、 $CL_{\text{tot}}$  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  $\mu\text{g/mL}$ 、36.47  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、及び 41.87  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であった。

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)  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  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、 $CL_{\text{tot}}$  は 5.769 (0.984) L/hr、 $T_{1/2}$  は 1.45 (0.54) hr であった。

### 11.4.8.2 薬力学の結論

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。

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。

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。

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。

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つ

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。

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。

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。

その他の線溶・凝固因子およ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。

## 12. 安全性の評価

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行われ、第1コホートにおける安全性が確認され、第2コホートへの移行が承認された。

「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。

### 12.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

図10.1-1に示したとおり、第1コホートで8名の被験者にDFを3 mg/kgの用量で、また第2コホートで8名の被験者に6.25 mg/kgの用量で単回静脈内投与した。また、第1コホート及び第2コホートで各2名、合計4名の被験者にプラセボが単回静脈内投与された。

被験者ごとの投与日時を含む一覧表を付録16.2.4に添付した。

### 12.2 有害事象

#### 12.2.1 有害事象の簡潔な要約

FASにおける有害事象及び副作用の集計結果を表12.2-1に示した。

有害事象は、DF 3 mg/kg 群の被験者1名のみで発現した（発現率：12.5%）。

DF 3 mg/kg 群の1名で発現した有害事象は副作用と判定され、DF 3 mg/kg 群での副作用発現率は、有害事象発現率と同様、12.5%となった。

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。

表 12.2-1 有害事象及び副作用の集計 (FAS)

用量群	事象	対象例数	発現例数	有害事象発現率 (%) 及び 発現率の95%信頼区間
3 mg/kg 群	有害事象	8	1	12.5 (0.3 - 52.7)
	副作用	8	1	12.5 (0.3 - 52.7)
	重篤な有害事象	8	0	0.0 (0.0 - 36.9)
	重篤な副作用	8	0	0.0 (0.0 - 36.9)
	中止に至った有害事象	8	0	0.0 (0.0 - 36.9)
	中止に至った副作用	8	0	0.0 (0.0 - 36.9)
6.25 mg/kg 群	有害事象	8	0	0.0 (0.0 - 36.9)
	副作用	8	0	0.0 (0.0 - 36.9)
	重篤な有害事象	8	0	0.0 (0.0 - 36.9)
	重篤な副作用	8	0	0.0 (0.0 - 36.9)
	中止に至った有害事象	8	0	0.0 (0.0 - 36.9)
	中止に至った副作用	8	0	0.0 (0.0 - 36.9)
実薬合計	有害事象	16	1	6.3 (0.2 - 30.2)
	副作用	16	1	6.3 (0.2 - 30.2)
	重篤な有害事象	16	0	0.0 (0.0 - 20.6)
	重篤な副作用	16	0	0.0 (0.0 - 20.6)
	中止に至った有害事象	16	0	0.0 (0.0 - 20.6)
	中止に至った副作用	16	0	0.0 (0.0 - 20.6)
プラセボ群	有害事象	4	0	0.0 (0.0 - 60.2)
	副作用	4	0	0.0 (0.0 - 60.2)
	重篤な有害事象	4	0	0.0 (0.0 - 60.2)
	重篤な副作用	4	0	0.0 (0.0 - 60.2)
	中止に至った有害事象	4	0	0.0 (0.0 - 60.2)
	中止に至った副作用	4	0	0.0 (0.0 - 60.2)

また、PPS における有害事象及び副作用の集計結果を表 14.3-1に示した。

PPS における有害事象及び副作用の集計結果も FAS と同様であった。

### 12.2.2 有害事象の表示

FAS における有害事象の SOC (器官別分類) 及び PT (基本語) による発現例数及び発現件数の集計結果をそれぞれ表 12.2-2及び表 12.2-3に示した。

DF 3 mg/kg 群で発現した有害事象は、臨床検査における「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 件で、事象ごとの発現率はそれぞれ 12.5%であった。

表 12.2-2 有害事象の SOC・PT 別発現例数の集計 (FAS)

有害事象名	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4
臨床検査	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)

xxx (xxx.x) : 例数(割合)

表 12.2-3 有害事象の SOC・PT 別発現件数の集計 (FAS)

有害事象名	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4
臨床検査	2( 25.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)

xxx (xxx.x) : 件数(割合)

## 12.2.3 有害事象の分析

FAS における有害事象の重症度別発現例数及び発現件数の集計結果をそれぞれ表 12.2-4及び表 12.2-5に示した。

また、有害事象の治験薬との因果関係別の発現例数及び発現件数をそれぞれ表 12.2-6及び表 12.2-7に、転帰別の発現例数及び発現件数をそれぞれ表 12.2-8及び表 12.2-9に示した。

DF 3 mg/kg 群で発現した「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」は、いずれも軽度で、治験薬との因果関係は、いずれも「因果関係あり」と判定された。また、転帰はいずれも「回復」と判定された。

表 12.2-4 有害事象の重症度別発現例数の集計 (FAS)

有害事象名	軽度 (Grade1)			中等度 (Grade2)			重症 (Grade3及び4)		
	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4
臨床検査	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)

xxx (xxx.x) : 例数(割合)

表 12.2-5 有害事象の重症度別発現件数の集計 (FAS)

有害事象名	軽度 (Grade1)			中等度 (Grade2)			重症 (Grade3及び4)		
	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4
臨床検査	2( 25.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)

xxx (xxx.x) : 件数(割合)

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)

有害事象名	因果関係あり			因果関係なし		
	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4
臨床検査	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)

xxx (xxx.x) : 例数(割合)

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)

有害事象名	因果関係あり			因果関係なし		
	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4
臨床検査	2( 25.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)

xxx (xxx.x) : 件数(割合)



表 12.2-8 有害事象の転帰別発現例数の集計 (FAS)

有害事象名	回復			軽快			未回復			回復したが後遺症有			死亡			不明		
	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4
臨床検査	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)

xxx (xxx%) : 例数(割合)

表 12.2-9 有害事象の転帰別発現件数の集計 (FAS)

有害事象名	回復			軽快			未回復			回復したが後遺症有			死亡			不明		
	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4	3 mg/kg 群 8	6.25 mg/kg 群 8	プラセボ群 4
臨床検査	2( 25.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1( 12.5)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)

xxx (xxx%) : 件数(割合)

#### 12.2.4 被験者ごとの有害事象の一覧表

被験者ごとの有害事象の一覧表を付録 16.2.7に添付した。

#### 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

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

#### 12.4 DLT の評価

FAS における DLT 発現について、集計結果を表 12.4-1に示した。

本治験では、いずれの投与群においても DLT は発現しなかった。

表 12.4-1 DLT 発現の集計 (FAS)

用量群	対象例数	発現例数	DLT発現率 (%) 及び 発現率の95%信頼区間
3 mg/kg 群	8	0	0.0 (0.0 - 36.9)
6.25 mg/kg 群	8	0	0.0 (0.0 - 36.9)
実薬合計	16	0	0.0 (0.0 - 20.6)
プラセボ群	4	0	0.0 (0.0 - 60.2)

注) DLT 判定不能例は対象例数より除く

#### 12.5 臨床検査値の評価

##### 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)

被験者ごとの個々の臨床検査異常値を表 14.3-2に示した。

第 1 コホートの DF 3 mg/kg 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。

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。

##### 12.5.2 各臨床検査項目の評価

###### 12.5.2.1 治験期間を通しての臨床検査値

FAS における治験期間を通しての DF 3 mg/kg 群、DF 6.25 mg/kg 群、及びプラセボ群の血液生化学検査の定量値の要約統計量をそれぞれ表 12.5-1、表 12.5-2、及び表 12.5-3に示した。同様に、血液学的検査の定量値の要約統計量をそれぞれ表 12.5-4、表 12.5-5、及び表 12.5-6に、尿検査の定量値の要約統計量をそれぞれ表 12.5-7、表 12.5-8、及び表 12.5-9に示した。

血液生化学検査並びに血液学的検査、並びに尿検査 (定量値: 比重、pH) のいずれの検査項目においても、検査値の平均値の推移で各投与群ともに臨床的に有意な変動は認められなかった。

FAS における尿検査の定性値のクロス集計結果を表 12.5-10に示した。

尿蛋白、ケトン体、潜血の各項目で、投与 1 日後又は観察終了時に陽性 (+) 又は疑陽性 (±) を示した被験者が散見されたが、臨床的に有意な変化とは認められなかった。

被験者ごとの臨床検査値一覧を付録 16.2.8に添付した。

表 12.5-1 血液生化学検査値の要約統計量 (FAS) - DF 3 mg/kg 群

検査項目	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)	Q1, Q3
総蛋白 (g/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	7.43 (0.36)	7.40 (7.0 - 8.0)	7.10, 7.70
	投与前日 (入院時)	8	7.56 (0.34)	7.55 (7.1 - 8.1)	7.30, 7.80
	投与1日後	8	7.14 (0.53)	7.00 (6.7 - 8.2)	6.70, 7.40
	観察終了時 (7-10日後)	8	7.63 (0.29)	7.50 (7.3 - 8.1)	7.45, 7.85
アルブミン (g/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	4.81 (0.23)	4.80 (4.4 - 5.1)	4.70, 5.00
	投与前日 (入院時)	8	4.79 (0.23)	4.75 (4.4 - 5.1)	4.70, 4.95
	投与1日後	8	4.49 (0.30)	4.40 (4.3 - 5.2)	4.30, 4.50
	観察終了時 (7-10日後)	8	4.93 (0.29)	5.05 (4.5 - 5.2)	4.65, 5.15
総ビリルビン (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	0.98 (0.33)	0.90 (0.5 - 1.5)	0.75, 1.25
	投与前日 (入院時)	8	0.84 (0.27)	0.75 (0.6 - 1.4)	0.65, 0.95
	投与1日後	8	1.01 (0.20)	1.05 (0.8 - 1.3)	0.80, 1.15
	観察終了時 (7-10日後)	8	0.99 (0.24)	0.90 (0.8 - 1.5)	0.80, 1.10
ALT (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	20.0 (7.1)	18.5 (10 - 28)	15.0, 27.5
	投与前日 (入院時)	8	18.1 (6.2)	18.5 (9 - 29)	13.5, 21.5
	投与1日後	8	16.0 (4.7)	17.5 (9 - 21)	12.0, 19.5
	観察終了時 (7-10日後)	8	22.0 (15.1)	18.0 (9 - 58)	15.5, 21.0
AST (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	18.4 (3.7)	18.0 (14 - 24)	15.5, 21.0
	投与前日 (入院時)	8	18.5 (4.1)	18.5 (13 - 26)	15.5, 20.5
	投与1日後	8	16.8 (3.2)	16.5 (11 - 20)	15.0, 20.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	20.4 (10.5)	16.5 (14 - 46)	16.0, 19.0
γGTP (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	27.0 (20.7)	20.5 (14 - 77)	16.5, 25.5
	投与前日 (入院時)	8	26.9 (19.2)	21.0 (13 - 73)	17.5, 26.0
	投与1日後	8	23.8 (16.6)	18.0 (11 - 62)	14.5, 26.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	24.5 (13.1)	20.5 (12 - 54)	17.0, 27.5
ALP (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	226.9 (50.0)	208.5 (181 - 316)	194.0, 256.5
	投与前日 (入院時)	8	220.4 (46.8)	211.5 (169 - 314)	189.0, 239.5
	投与1日後	8	208.0 (54.4)	189.0 (151 - 321)	175.0, 232.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	223.5 (39.7)	219.5 (178 - 292)	192.0, 247.5
LDH (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	154.6 (16.8)	156.0 (131 - 175)	139.5, 170.0
	投与前日 (入院時)	8	151.4 (20.0)	150.5 (128 - 188)	134.5, 162.5
	投与1日後	8	138.6 (19.4)	132.5 (121 - 171)	123.0, 153.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	155.8 (16.8)	158.5 (128 - 176)	144.0, 168.5
CK (CPK) (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	108.6 (25.0)	109.0 (75 - 148)	90.0, 124.0
	投与前日 (入院時)	8	109.8 (36.4)	96.0 (81 - 190)	85.0, 122.5
	投与1日後	8	88.8 (25.2)	89.0 (58 - 130)	67.0, 105.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	128.1 (57.8)	119.0 (77 - 262)	92.0, 132.0
BUN (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	11.53 (3.77)	10.70 (7.4 - 19.3)	9.00, 13.05
	投与前日 (入院時)	8	13.45 (2.38)	13.80 (9.3 - 17.2)	12.05, 14.70
	投与1日後	8	12.08 (1.19)	12.45 (9.8 - 13.2)	11.40, 12.95
	観察終了時 (7-10日後)	8	12.40 (2.64)	12.25 (8.4 - 16.3)	10.50, 14.50
Cre (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	0.780 (0.119)	0.775 (0.62 - 0.99)	0.690, 0.850
	投与前日 (入院時)	8	0.816 (0.143)	0.780 (0.68 - 1.05)	0.705, 0.915
	投与1日後	8	0.800 (0.101)	0.775 (0.67 - 0.97)	0.740, 0.865
	観察終了時 (7-10日後)	8	0.831 (0.126)	0.795 (0.72 - 1.07)	0.735, 0.900
Na (mEq/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	140.5 (1.2)	140.5 (139 - 142)	139.5, 141.5
	投与前日 (入院時)	8	140.5 (1.2)	140.5 (139 - 142)	139.5, 141.5
	投与1日後	8	141.3 (1.2)	142.0 (139 - 142)	140.5, 142.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	141.9 (1.7)	141.5 (139 - 144)	141.0, 143.5
K (mEq/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	4.28 (0.20)	4.30 (4.0 - 4.5)	4.10, 4.45
	投与前日 (入院時)	8	4.43 (0.24)	4.50 (4.0 - 4.7)	4.25, 4.60
	投与1日後	8	4.38 (0.28)	4.40 (3.9 - 4.8)	4.20, 4.55
	観察終了時 (7-10日後)	8	4.40 (0.21)	4.40 (4.1 - 4.8)	4.25, 4.50
Cl (mEq/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	102.8 (1.5)	103.0 (100 - 105)	102.0, 103.5
	投与前日 (入院時)	8	103.6 (1.8)	104.0 (100 - 106)	103.0, 104.5
	投与1日後	8	105.3 (0.5)	105.0 (105 - 106)	105.0, 105.5
	観察終了時 (7-10日後)	8	104.3 (1.8)	105.0 (101 - 106)	103.0, 105.5
Ca (mEq/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	9.66 (0.17)	9.60 (9.5 - 10.0)	9.55, 9.75
	投与前日 (入院時)	8	9.55 (0.28)	9.55 (9.2 - 10.0)	9.30, 9.75
	投与1日後	8	9.44 (0.26)	9.40 (9.1 - 9.8)	9.25, 9.65
	観察終了時 (7-10日後)	8	9.76 (0.20)	9.80 (9.4 - 10.0)	9.65, 9.90
総コレステロール (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	164.3 (31.5)	165.5 (125 - 211)	136.0, 187.5
	投与前日 (入院時)	8	163.3 (40.1)	140.0 (127 - 223)	134.0, 204.0
	投与1日後	8	154.1 (27.4)	147.0 (126 - 198)	130.0, 177.5
	観察終了時 (7-10日後)	8	167.9 (27.8)	156.5 (133 - 215)	150.0, 191.0
TG (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	76.0 (45.6)	63.0 (40 - 176)	43.5, 89.5
	投与前日 (入院時)	8	68.0 (36.9)	60.0 (26 - 128)	38.5, 96.5
	投与1日後	8	61.9 (26.8)	51.5 (36 - 108)	42.0, 82.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	65.3 (39.7)	50.0 (42 - 161)	45.5, 64.0
グルコース (血糖) (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	95.3 (5.9)	94.5 (84 - 102)	93.0, 100.5
	投与前日 (入院時)	8	97.6 (5.3)	97.0 (89 - 104)	94.5, 102.5
	投与1日後	8	92.8 (4.7)	93.5 (85 - 98)	89.5, 96.5
	観察終了時 (7-10日後)	8	96.6 (7.7)	98.0 (83 - 109)	92.0, 100.5

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

検査項目	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)	Q1、Q3
総蛋白 (g/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	7.14 (0.36)	7.10 (6.8 - 7.8)	6.80、7.35
	投与前日 (入院時)	8	7.34 (0.41)	7.25 (6.9 - 8.0)	7.00、7.65
	投与1日後	8	6.78 (0.31)	6.70 (6.4 - 7.3)	6.55、7.00
	観察終了時 (7-10日後)	8	7.23 (0.32)	7.10 (6.9 - 7.8)	7.00、7.45
アルブミン (g/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	4.78 (0.27)	4.75 (4.4 - 5.2)	4.60、4.95
	投与前日 (入院時)	8	4.76 (0.23)	4.80 (4.4 - 5.1)	4.60、4.90
	投与1日後	8	4.35 (0.22)	4.35 (4.0 - 4.6)	4.20、4.55
	観察終了時 (7-10日後)	8	4.74 (0.30)	4.70 (4.4 - 5.1)	4.45、5.05
総ビリルビン (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	0.84 (0.27)	0.80 (0.5 - 1.2)	0.60、1.10
	投与前日 (入院時)	8	0.84 (0.27)	0.80 (0.4 - 1.3)	0.70、1.00
	投与1日後	8	0.84 (0.16)	0.80 (0.7 - 1.1)	0.70、0.95
	観察終了時 (7-10日後)	8	0.85 (0.30)	0.85 (0.5 - 1.3)	0.55、1.10
ALT (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	14.8 (3.5)	13.5 (10 - 21)	13.0、17.0
	投与前日 (入院時)	8	17.9 (5.4)	18.5 (10 - 27)	14.5、20.0
	投与1日後	8	15.5 (5.6)	14.5 (9 - 27)	12.0、17.5
	観察終了時 (7-10日後)	8	13.1 (3.9)	13.5 (8 - 18)	9.5、16.5
AST (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	18.1 (3.4)	17.5 (14 - 25)	16.0、19.5
	投与前日 (入院時)	8	20.0 (4.4)	21.0 (12 - 25)	17.0、23.5
	投与1日後	8	17.4 (3.4)	16.5 (12 - 22)	15.5、20.5
	観察終了時 (7-10日後)	8	17.1 (3.2)	17.0 (12 - 22)	15.0、19.5
γGTP (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	22.1 (11.0)	20.0 (11 - 44)	14.0、27.0
	投与前日 (入院時)	8	24.9 (19.5)	17.5 (11 - 70)	14.0、27.5
	投与1日後	8	22.9 (18.9)	16.0 (9 - 67)	12.5、25.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	20.1 (12.8)	16.0 (9 - 49)	13.0、22.5
ALP (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	278.3 (62.8)	266.5 (192 - 382)	238.5、321.0
	投与前日 (入院時)	8	269.6 (60.8)	262.5 (208 - 383)	215.0、305.5
	投与1日後	8	257.3 (69.8)	238.0 (199 - 404)	206.0、283.5
	観察終了時 (7-10日後)	8	255.4 (37.2)	248.0 (208 - 315)	231.0、281.0
LDH (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	162.9 (20.8)	163.0 (132 - 196)	147.0、177.5
	投与前日 (入院時)	8	151.3 (18.2)	153.5 (121 - 175)	138.5、165.0
	投与1日後	8	139.1 (17.5)	137.0 (118 - 167)	124.0、153.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	141.5 (17.1)	149.5 (119 - 159)	122.5、155.0
CK (CPK) (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	102.3 (29.7)	87.0 (79 - 153)	80.5、125.5
	投与前日 (入院時)	8	128.4 (62.6)	115.0 (72 - 256)	79.0、155.5
	投与1日後	8	80.1 (20.7)	77.0 (53 - 115)	66.5、93.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	120.1 (53.0)	99.0 (76 - 235)	86.0、140.0
BUN (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	12.91 (3.63)	12.35 (8.3 - 20.2)	10.75、14.30
	投与前日 (入院時)	8	13.63 (3.87)	11.75 (9.6 - 21.5)	11.40、15.80
	投与1日後	8	11.66 (1.43)	11.70 (9.4 - 13.7)	10.60、12.80
	観察終了時 (7-10日後)	8	14.05 (4.21)	13.85 (8.1 - 20.8)	11.10、16.80
Cre (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	0.860 (0.098)	0.880 (0.71 - 1.01)	0.780、0.920
	投与前日 (入院時)	8	0.849 (0.118)	0.865 (0.69 - 1.01)	0.740、0.940
	投与1日後	8	0.873 (0.093)	0.895 (0.73 - 1.03)	0.800、0.915
	観察終了時 (7-10日後)	8	0.861 (0.103)	0.885 (0.70 - 0.98)	0.770、0.950
Na (mEq/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	140.4 (1.3)	140.0 (138 - 142)	140.0、141.5
	投与前日 (入院時)	8	139.6 (0.5)	140.0 (139 - 140)	139.0、140.0
	投与1日後	8	140.5 (0.8)	141.0 (139 - 141)	140.0、141.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	141.4 (1.2)	141.0 (140 - 143)	140.5、142.5
K (mEq/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	4.58 (0.44)	4.45 (4.1 - 5.5)	4.30、4.75
	投与前日 (入院時)	8	4.30 (0.17)	4.25 (4.1 - 4.6)	4.20、4.40
	投与1日後	8	4.26 (0.21)	4.25 (4.0 - 4.7)	4.15、4.30
	観察終了時 (7-10日後)	8	4.38 (0.23)	4.40 (4.0 - 4.8)	4.25、4.45
Cl (mEq/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	102.8 (2.4)	102.5 (99 - 107)	101.5、104.0
	投与前日 (入院時)	8	102.9 (1.6)	102.5 (101 - 106)	102.0、103.5
	投与1日後	8	104.0 (0.9)	104.0 (103 - 105)	103.0、105.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	104.1 (1.8)	103.0 (103 - 108)	103.0、105.0
Ca (mEq/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	9.78 (0.47)	9.60 (9.2 - 10.8)	9.60、9.90
	投与前日 (入院時)	8	9.70 (0.43)	9.70 (9.1 - 10.6)	9.50、9.75
	投与1日後	8	9.46 (0.32)	9.50 (9.0 - 10.0)	9.20、9.65
	観察終了時 (7-10日後)	8	9.69 (0.28)	9.60 (9.4 - 10.1)	9.45、9.95
総コレステロール (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	179.9 (29.3)	186.0 (140 - 214)	151.5、205.0
	投与前日 (入院時)	8	179.5 (34.0)	182.0 (131 - 219)	152.0、209.0
	投与1日後	8	171.9 (38.0)	174.5 (114 - 219)	142.5、204.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	176.3 (32.1)	172.5 (120 - 214)	159.0、206.5
TG (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	72.9 (31.8)	69.0 (37 - 127)	45.0、95.5
	投与前日 (入院時)	8	75.4 (42.3)	58.5 (25 - 160)	53.0、97.5
	投与1日後	8	70.0 (30.7)	66.0 (42 - 142)	53.0、69.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	72.3 (36.6)	70.0 (25 - 143)	49.0、86.0
グルコース (血糖) (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	97.1 (6.8)	95.0 (89 - 108)	92.0、103.0
	投与前日 (入院時)	8	99.5 (8.6)	96.5 (91 - 117)	94.0、103.5
	投与1日後	8	94.4 (5.7)	94.5 (84 - 104)	92.0、97.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	97.4 (5.7)	97.0 (91 - 109)	93.0、99.5

表 12.5-3 血液生化学検査値の要約統計量 (FAS) - プラセボ群

検査項目	検査時期	プラセボ群			
		被験者数	平均値 (標準偏差)	中央値 (最小値 - 最大値)	Q1, Q3
総蛋白 (g/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	7.68 (0.05)	7.70 (7.6 - 7.7)	7.65, 7.70
	投与前日 (入院時)	4	7.80 (0.14)	7.85 (7.6 - 7.9)	7.70, 7.90
	投与1日後	4	7.35 (0.24)	7.25 (7.2 - 7.7)	7.20, 7.50
	観察終了時 (7-10日後)	4	8.15 (0.51)	8.25 (7.5 - 8.6)	7.75, 8.55
アルブミン (g/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	5.08 (0.13)	5.10 (4.9 - 5.2)	5.00, 5.15
	投与前日 (入院時)	4	4.98 (0.32)	5.10 (4.5 - 5.2)	4.80, 5.15
	投与1日後	4	4.63 (0.24)	4.70 (4.3 - 4.8)	4.45, 4.80
	観察終了時 (7-10日後)	4	5.15 (0.10)	5.20 (5.0 - 5.2)	5.10, 5.20
総ビリルビン (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	0.88 (0.05)	0.90 (0.8 - 0.9)	0.85, 0.90
	投与前日 (入院時)	4	0.80 (0.08)	0.80 (0.7 - 0.9)	0.75, 0.85
	投与1日後	4	0.80 (0.08)	0.80 (0.7 - 0.9)	0.75, 0.85
	観察終了時 (7-10日後)	4	0.80 (0.00)	0.80 (0.8 - 0.8)	0.80, 0.80
ALT (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	14.8 (6.5)	13.0 (9 - 24)	10.5, 19.0
	投与前日 (入院時)	4	12.8 (3.6)	11.5 (10 - 18)	10.5, 15.0
	投与1日後	4	11.3 (4.2)	10.5 (7 - 17)	8.5, 14.0
	観察終了時 (7-10日後)	4	16.5 (9.3)	13.5 (9 - 30)	10.5, 22.5
AST (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	17.0 (2.4)	16.5 (15 - 20)	15.0, 19.0
	投与前日 (入院時)	4	16.8 (2.5)	16.5 (14 - 20)	15.0, 18.5
	投与1日後	4	15.0 (1.4)	15.5 (13 - 16)	14.0, 16.0
	観察終了時 (7-10日後)	4	18.0 (4.5)	17.5 (13 - 24)	15.0, 21.0
γGTP (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	17.0 (3.4)	17.0 (13 - 21)	14.5, 19.5
	投与前日 (入院時)	4	15.3 (3.4)	16.0 (11 - 18)	12.5, 18.0
	投与1日後	4	14.8 (2.6)	15.5 (11 - 17)	13.0, 16.5
	観察終了時 (7-10日後)	4	16.0 (3.8)	15.0 (13 - 21)	13.0, 19.0
ALP (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	200.8 (73.0)	214.0 (107 - 268)	143.5, 258.0
	投与前日 (入院時)	4	205.5 (76.5)	226.5 (104 - 265)	146.5, 264.5
	投与1日後	4	193.8 (70.2)	213.0 (99 - 250)	140.5, 247.0
	観察終了時 (7-10日後)	4	221.0 (87.1)	249.0 (100 - 286)	157.5, 284.5
LDH (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	166.0 (20.8)	163.0 (147 - 191)	149.0, 183.0
	投与前日 (入院時)	4	154.0 (20.0)	157.5 (130 - 171)	137.5, 170.5
	投与1日後	4	135.0 (8.8)	134.5 (127 - 144)	127.5, 142.5
	観察終了時 (7-10日後)	4	159.0 (26.8)	163.0 (123 - 187)	140.5, 177.5
CK (CPK) (U/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	144.0 (28.1)	131.5 (127 - 186)	129.0, 159.0
	投与前日 (入院時)	4	138.0 (36.0)	143.0 (96 - 170)	108.0, 168.0
	投与1日後	4	97.0 (16.0)	89.5 (88 - 121)	88.5, 105.5
	観察終了時 (7-10日後)	4	154.8 (91.8)	113.5 (100 - 292)	104.5, 205.0
BUN (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	13.68 (2.94)	12.85 (11.1 - 17.9)	11.95, 15.40
	投与前日 (入院時)	4	13.78 (3.06)	13.15 (11.1 - 17.7)	11.35, 16.20
	投与1日後	4	13.30 (2.66)	13.00 (10.5 - 16.7)	11.30, 15.30
	観察終了時 (7-10日後)	4	14.13 (2.51)	14.65 (11.0 - 16.2)	12.10, 16.15
Cre (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	0.808 (0.086)	0.805 (0.72 - 0.90)	0.735, 0.880
	投与前日 (入院時)	4	0.785 (0.094)	0.795 (0.67 - 0.88)	0.710, 0.860
	投与1日後	4	0.813 (0.083)	0.825 (0.71 - 0.89)	0.745, 0.880
	観察終了時 (7-10日後)	4	0.818 (0.064)	0.815 (0.75 - 0.89)	0.765, 0.870
Na (mEq/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	139.5 (0.6)	139.5 (139 - 140)	139.0, 140.0
	投与前日 (入院時)	4	140.0 (1.4)	140.5 (138 - 141)	139.0, 141.0
	投与1日後	4	139.8 (1.7)	139.5 (138 - 142)	138.5, 141.0
	観察終了時 (7-10日後)	4	140.0 (2.2)	140.5 (137 - 142)	138.5, 141.5
K (mEq/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	4.60 (0.27)	4.70 (4.2 - 4.8)	4.45, 4.75
	投与前日 (入院時)	4	4.45 (0.13)	4.45 (4.3 - 4.6)	4.35, 4.55
	投与1日後	4	4.63 (0.50)	4.50 (4.2 - 5.3)	4.25, 5.00
	観察終了時 (7-10日後)	4	4.55 (0.37)	4.50 (4.2 - 5.0)	4.25, 4.85
Cl (mEq/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	101.3 (0.5)	101.0 (101 - 102)	101.0, 101.5
	投与前日 (入院時)	4	103.0 (1.4)	102.5 (102 - 105)	102.0, 104.0
	投与1日後	4	103.5 (1.0)	104.0 (102 - 104)	103.0, 104.0
	観察終了時 (7-10日後)	4	102.0 (2.6)	102.0 (99 - 105)	100.0, 104.0
Ca (mEq/L)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	9.75 (0.06)	9.75 (9.7 - 9.8)	9.70, 9.80
	投与前日 (入院時)	4	9.65 (0.31)	9.55 (9.4 - 10.1)	9.45, 9.85
	投与1日後	4	9.45 (0.21)	9.45 (9.2 - 9.7)	9.30, 9.60
	観察終了時 (7-10日後)	4	9.90 (0.29)	9.90 (9.6 - 10.2)	9.65, 10.15
総コレステロール (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	179.5 (48.3)	175.5 (127 - 240)	143.0, 216.0
	投与前日 (入院時)	4	176.0 (30.3)	174.0 (149 - 207)	150.0, 202.0
	投与1日後	4	170.0 (22.9)	169.0 (148 - 194)	150.5, 189.5
	観察終了時 (7-10日後)	4	179.0 (29.7)	189.5 (136 - 201)	159.5, 198.5
TG (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	89.8 (46.5)	75.0 (55 - 154)	55.5, 124.0
	投与前日 (入院時)	4	79.8 (39.1)	72.5 (41 - 133)	52.5, 107.0
	投与1日後	4	81.5 (39.3)	69.5 (50 - 137)	54.0, 109.0
	観察終了時 (7-10日後)	4	87.0 (30.5)	86.5 (54 - 121)	62.0, 112.0
グルコース (血糖) (mg/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	88.5 (10.3)	89.5 (75 - 100)	81.5, 95.5
	投与前日 (入院時)	4	88.3 (3.9)	89.0 (83 - 92)	85.5, 91.0
	投与1日後	4	85.3 (4.6)	85.5 (80 - 90)	81.5, 89.0
	観察終了時 (7-10日後)	4	86.5 (4.4)	87.5 (81 - 90)	83.0, 90.0

表 12.5-4 血液学的検査値の要約統計量 (FAS) - DF 3 mg/kg 群

検査項目	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)	Q1、Q3
白血球数 ( $\mu\text{L}$ )	初回受診時 (投与前28日以内)	8	6213.8 (1381.5)	5735.0 (4680 - 8730)	5240.0、7175.0
	投与前日 (入院時)	8	6372.5 (1783.5)	5435.0 (4720 - 9690)	5145.0、7705.0
	投与1日後	8	5168.8 (1264.6)	5210.0 (3410 - 6860)	4085.0、6245.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	6683.8 (1242.0)	6495.0 (5160 - 8840)	5745.0、7495.0
好中球 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	59.48 (4.26)	60.25 (49.7 - 63.4)	59.15、61.95
	投与前日 (入院時)	8	61.49 (5.79)	62.70 (51.1 - 68.0)	58.35、65.35
	投与1日後	8	57.76 (6.28)	58.20 (48.7 - 66.8)	53.05、62.05
	観察終了時 (7-10日後)	8	58.03 (5.81)	59.60 (46.6 - 64.6)	55.05、61.85
好酸球 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	2.90 (1.81)	2.85 (0.9 - 5.8)	1.25、4.15
	投与前日 (入院時)	8	2.28 (1.78)	1.95 (0.0 - 4.8)	0.90、3.85
	投与1日後	8	3.55 (1.89)	3.15 (1.5 - 5.9)	1.90、5.45
	観察終了時 (7-10日後)	8	2.66 (1.89)	2.60 (0.0 - 5.7)	1.30、3.90
好塩基球 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	0.79 (0.57)	0.70 (0.2 - 1.9)	0.35、1.05
	投与前日 (入院時)	8	0.79 (0.62)	0.70 (0.0 - 1.8)	0.30、1.25
	投与1日後	8	0.85 (0.52)	0.60 (0.4 - 1.9)	0.50、1.15
	観察終了時 (7-10日後)	8	0.84 (0.53)	0.90 (0.0 - 1.6)	0.45、1.20
単球 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	5.41 (1.37)	5.70 (2.8 - 7.3)	4.85、6.05
	投与前日 (入院時)	8	4.96 (0.95)	5.10 (3.4 - 6.3)	4.25、5.65
	投与1日後	8	5.29 (1.62)	5.20 (2.5 - 7.3)	4.35、6.70
	観察終了時 (7-10日後)	8	5.58 (1.25)	6.10 (3.4 - 6.9)	4.65、6.40
リンパ球 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	31.43 (5.02)	29.80 (27.6 - 42.5)	27.80、33.05
	投与前日 (入院時)	8	30.49 (6.96)	27.90 (23.8 - 42.8)	25.10、35.65
	投与1日後	8	32.55 (6.61)	30.40 (26.3 - 41.7)	26.65、39.15
	観察終了時 (7-10日後)	8	32.90 (7.08)	30.45 (26.2 - 45.7)	27.55、37.65
血小板数 ( $\times 10^4 / \mu\text{l}$ )	初回受診時 (投与前28日以内)	8	24.96 (4.39)	25.45 (18.5 - 31.4)	21.25、28.20
	投与前日 (入院時)	8	24.74 (3.21)	25.20 (19.0 - 29.1)	22.65、27.05
	投与1日後	8	23.63 (3.89)	23.70 (17.9 - 29.5)	20.60、26.50
	観察終了時 (7-10日後)	8	24.98 (3.20)	25.45 (20.9 - 29.1)	21.80、27.65
赤血球数 ( $\times 10^4 / \mu\text{l}$ )	初回受診時 (投与前28日以内)	8	482.6 (19.3)	485.0 (442 - 503)	476.5、496.5
	投与前日 (入院時)	8	487.9 (29.2)	491.0 (435 - 528)	472.0、507.0
	投与1日後	8	477.1 (29.2)	486.0 (430 - 513)	452.0、499.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	478.8 (29.2)	483.0 (440 - 520)	452.0、500.0
血中ヘモグロビン濃度 (g/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	14.75 (0.43)	14.70 (14.2 - 15.5)	14.40、15.05
	投与前日 (入院時)	8	14.88 (0.54)	14.85 (14.1 - 15.7)	14.45、15.30
	投与1日後	8	14.64 (0.64)	14.60 (13.8 - 15.4)	14.10、15.25
	観察終了時 (7-10日後)	8	14.69 (0.52)	14.55 (14.0 - 15.4)	14.30、15.20
ヘマトクリット値 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	43.16 (1.64)	42.70 (41.1 - 45.6)	42.00、44.60
	投与前日 (入院時)	8	44.11 (1.70)	43.80 (41.9 - 46.1)	42.70、45.95
	投与1日後	8	42.73 (2.12)	42.70 (39.8 - 45.4)	40.90、44.70
	観察終了時 (7-10日後)	8	43.39 (2.56)	43.65 (39.2 - 47.2)	41.60、45.10

表 12.5-5 血液学的検査値の要約統計量 (FAS) - DF 6.25 mg/kg 群

検査項目	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)	Q1、Q3
白血球数 (/μL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	6392.5 (1224.9)	6425.0 (4220 - 7980)	5690.0、7355.0
	投与前日 (入院時)	8	5710.0 (864.2)	5565.0 (4410 - 7210)	5250.0、6215.0
	投与1日後	8	4912.5 (849.9)	4945.0 (3730 - 6470)	4295.0、5310.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	6142.5 (1184.5)	6225.0 (4370 - 7760)	5210.0、7070.0
好中球 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	59.94 (5.59)	60.40 (53.3 - 66.9)	54.35、64.90
	投与前日 (入院時)	8	57.85 (4.02)	58.55 (52.3 - 64.4)	54.30、60.20
	投与1日後	8	55.75 (6.02)	56.30 (44.5 - 65.1)	53.15、58.75
	観察終了時 (7-10日後)	8	53.09 (4.02)	53.25 (47.0 - 59.6)	50.30、55.50
好酸球 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	3.63 (1.28)	3.45 (1.8 - 5.6)	2.75、4.60
	投与前日 (入院時)	8	4.10 (2.45)	3.55 (1.1 - 8.3)	2.35、5.80
	投与1日後	8	4.28 (1.95)	4.40 (1.6 - 7.3)	2.65、5.60
	観察終了時 (7-10日後)	8	4.28 (2.86)	3.30 (0.9 - 9.4)	2.50、6.15
好塩基球 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	0.69 (0.31)	0.65 (0.3 - 1.1)	0.45、0.95
	投与前日 (入院時)	8	0.79 (0.25)	0.80 (0.5 - 1.2)	0.55、0.95
	投与1日後	8	0.78 (0.35)	0.70 (0.3 - 1.3)	0.60、1.00
	観察終了時 (7-10日後)	8	0.78 (0.29)	0.80 (0.4 - 1.1)	0.50、1.05
単球 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	5.05 (1.08)	4.85 (3.2 - 7.0)	4.70、5.55
	投与前日 (入院時)	8	5.75 (1.74)	5.25 (4.3 - 9.8)	4.75、5.95
	投与1日後	8	5.28 (1.03)	5.30 (3.8 - 6.7)	4.45、6.10
	観察終了時 (7-10日後)	8	5.83 (0.84)	5.85 (4.5 - 7.2)	5.25、6.35
リンパ球 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	30.70 (5.38)	30.00 (24.2 - 37.6)	25.75、36.15
	投与前日 (入院時)	8	31.51 (4.55)	31.25 (26.3 - 40.2)	28.00、33.55
	投与1日後	8	33.93 (4.83)	33.80 (26.6 - 42.8)	30.85、36.35
	観察終了時 (7-10日後)	8	36.04 (3.59)	36.00 (30.9 - 42.3)	33.55、38.00
血小板数 ( $\times 10^4$ /μl)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	27.93 (4.03)	26.95 (22.7 - 34.9)	25.55、30.40
	投与前日 (入院時)	8	27.50 (3.07)	27.90 (21.7 - 32.1)	26.20、29.00
	投与1日後	8	26.99 (2.68)	25.80 (24.0 - 31.0)	25.25、29.40
	観察終了時 (7-10日後)	8	27.53 (5.03)	26.15 (21.1 - 36.9)	24.75、30.20
赤血球数 ( $\times 10^4$ /μl)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	493.8 (30.6)	501.5 (449 - 543)	469.0、508.5
	投与前日 (入院時)	8	487.5 (32.6)	489.0 (435 - 547)	469.0、501.0
	投与1日後	8	494.0 (31.9)	494.0 (443 - 548)	474.5、512.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	472.0 (34.3)	479.5 (417 - 525)	451.5、486.0
血中ヘモグロビン濃度 (g/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	14.95 (0.61)	14.95 (13.7 - 15.6)	14.75、15.45
	投与前日 (入院時)	8	14.99 (0.81)	15.20 (13.5 - 15.8)	14.45、15.65
	投与1日後	8	15.19 (1.04)	15.45 (13.4 - 16.8)	14.50、15.70
	観察終了時 (7-10日後)	8	14.31 (0.83)	14.30 (12.8 - 15.5)	13.95、14.85
ヘマトクリット値 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	44.74 (1.59)	45.05 (41.4 - 46.4)	44.10、45.90
	投与前日 (入院時)	8	44.28 (2.21)	45.10 (39.8 - 46.5)	43.05、45.80
	投与1日後	8	44.93 (2.73)	45.15 (40.4 - 48.6)	42.90、47.15
	観察終了時 (7-10日後)	8	43.14 (2.11)	43.45 (39.5 - 45.7)	41.65、44.85

表 12.5-6 血液学的検査値の要約統計量 (FAS) - プラセボ群

検査項目	検査時期	プラセボ群			
		被験者数	平均値 (標準偏差)	中央値 (最小値 - 最大値)	Q1、Q3
白血球数 (/μL)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	6117.5 (1261.9)	6415.0 (4480 - 7160)	5125.0、7110.0
	投与前日 (入院時)	4	6020.0 (947.1)	6120.0 (4820 - 7020)	5300.0、6740.0
	投与1日後	4	4915.0 (928.1)	4915.0 (3820 - 6010)	4215.0、5615.0
	観察終了時 (7-10日後)	4	6410.0 (1168.4)	6095.0 (5430 - 8020)	5555.0、7265.0
好中球 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	58.00 (4.54)	59.45 (51.4 - 61.7)	55.25、60.75
	投与前日 (入院時)	4	54.40 (1.72)	54.00 (52.9 - 56.7)	53.10、55.70
	投与1日後	4	54.28 (4.53)	53.70 (49.5 - 60.2)	51.00、57.55
	観察終了時 (7-10日後)	4	52.53 (4.64)	52.05 (47.4 - 58.6)	49.40、55.65
好酸球 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	2.98 (2.63)	2.00 (1.1 - 6.8)	1.25、4.70
	投与前日 (入院時)	4	3.75 (2.69)	3.50 (1.0 - 7.0)	1.60、5.90
	投与1日後	4	4.80 (2.55)	4.10 (2.6 - 8.4)	3.05、6.55
	観察終了時 (7-10日後)	4	4.38 (3.45)	3.00 (2.0 - 9.5)	2.40、6.35
好塩基球 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	0.80 (0.56)	0.65 (0.3 - 1.6)	0.45、1.15
	投与前日 (入院時)	4	0.83 (0.43)	0.95 (0.2 - 1.2)	0.55、1.10
	投与1日後	4	1.05 (0.38)	1.20 (0.5 - 1.3)	0.80、1.30
	観察終了時 (7-10日後)	4	1.03 (0.54)	1.00 (0.4 - 1.7)	0.65、1.40
単球 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	4.75 (1.03)	4.85 (3.4 - 5.9)	4.05、5.45
	投与前日 (入院時)	4	4.75 (1.18)	4.60 (3.6 - 6.2)	3.80、5.70
	投与1日後	4	4.48 (1.23)	4.45 (3.0 - 6.0)	3.70、5.25
	観察終了時 (7-10日後)	4	5.10 (0.94)	5.50 (3.7 - 5.7)	4.55、5.65
リンパ球 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	33.48 (3.02)	34.10 (29.5 - 36.2)	31.15、35.80
	投与前日 (入院時)	4	36.28 (3.04)	35.70 (33.3 - 40.4)	34.10、38.45
	投与1日後	4	35.40 (2.70)	36.45 (31.4 - 37.3)	33.85、36.95
	観察終了時 (7-10日後)	4	36.98 (3.65)	37.35 (32.2 - 41.0)	34.50、39.45
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /μl)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	26.25 (4.63)	24.40 (23.1 - 33.1)	23.50、29.00
	投与前日 (入院時)	4	24.75 (2.91)	23.60 (22.8 - 29.0)	22.85、26.65
	投与1日後	4	23.80 (3.62)	23.50 (19.8 - 28.4)	21.15、26.45
	観察終了時 (7-10日後)	4	27.15 (2.63)	26.90 (24.2 - 30.6)	25.45、28.85
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /μl)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	503.0 (32.6)	510.5 (457 - 534)	483.0、523.0
	投与前日 (入院時)	4	497.5 (45.4)	503.0 (437 - 547)	469.5、525.5
	投与1日後	4	498.5 (41.9)	513.0 (437 - 531)	474.5、522.5
	観察終了時 (7-10日後)	4	511.8 (46.6)	507.0 (472 - 561)	472.0、551.5
血中ヘモグロビン濃度 (g/dL)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	15.25 (0.91)	15.10 (14.3 - 16.5)	14.70、15.80
	投与前日 (入院時)	4	15.13 (1.29)	14.90 (13.8 - 16.9)	14.30、15.95
	投与1日後	4	15.28 (0.90)	15.50 (14.0 - 16.1)	14.70、15.85
	観察終了時 (7-10日後)	4	15.65 (1.27)	15.55 (14.3 - 17.2)	14.65、16.65
ヘマトクリット値 (%)	初回受診時 (投与前28日以内)	4	45.28 (1.84)	45.35 (43.0 - 47.4)	43.95、46.60
	投与前日 (入院時)	4	45.00 (3.21)	44.60 (41.7 - 49.1)	42.55、47.45
	投与1日後	4	45.10 (2.79)	45.90 (41.2 - 47.4)	43.10、47.10
	観察終了時 (7-10日後)	4	46.78 (3.51)	46.65 (43.3 - 50.5)	43.80、49.75



表 12.5-7 尿検査値（定量値）の要約統計量（FAS） - DF 3 mg/kg 群

検査項目	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)	Q1、Q3
比重	初回受診時（投与前28日以内）	8	1.0196 (0.0073)	1.0205 (1.009 - 1.031)	1.0135、1.0245
	投与前日（入院時）	8	1.0248 (0.0058)	1.0245 (1.015 - 1.032)	1.0210、1.0300
	投与1日後	8	1.0211 (0.0059)	1.0225 (1.011 - 1.030)	1.0175、1.0240
	観察終了時（7-10日後）	8	1.0229 (0.0113)	1.0270 (1.005 - 1.034)	1.0130、1.0320
pH	初回受診時（投与前28日以内）	8	6.19 (0.70)	6.25 (5.5 - 7.5)	5.50、6.50
	投与前日（入院時）	8	5.88 (0.44)	5.75 (5.5 - 6.5)	5.50、6.25
	投与1日後	8	6.19 (0.37)	6.25 (5.5 - 6.5)	6.00、6.50
	観察終了時（7-10日後）	8	5.94 (0.56)	5.75 (5.5 - 7.0)	5.50、6.25

表 12.5-8 尿検査値（定量値）の要約統計量（FAS） - DF 6.25 mg/kg 群

検査項目	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)	Q1、Q3
比重	初回受診時（投与前28日以内）	8	1.0174 (0.0088)	1.0165 (1.006 - 1.029)	1.0095、1.0260
	投与前日（入院時）	8	1.0200 (0.0107)	1.0235 (1.005 - 1.034)	1.0095、1.0275
	投与1日後	8	1.0139 (0.0064)	1.0140 (1.005 - 1.024)	1.0085、1.0185
	観察終了時（7-10日後）	8	1.0199 (0.0073)	1.0190 (1.010 - 1.031)	1.0145、1.0255
pH	初回受診時（投与前28日以内）	8	5.63 (0.23)	5.50 (5.5 - 6.0)	5.50、5.75
	投与前日（入院時）	8	6.13 (0.83)	6.00 (5.5 - 8.0)	5.50、6.25
	投与1日後	8	6.31 (0.59)	6.50 (5.5 - 7.0)	5.75、6.75
	観察終了時（7-10日後）	8	5.94 (0.56)	5.75 (5.5 - 7.0)	5.50、6.25

表 12.5-9 尿検査値（定量値）の要約統計量（FAS） - プラセボ群

検査項目	検査時期	プラセボ群			
		被験者数	平均値 (標準偏差)	中央値 (最小値 - 最大値)	Q1、Q3
比重	初回受診時（投与前28日以内）	4	1.0238 (0.0017)	1.0235 (1.022 - 1.026)	1.0225、1.0250
	投与前日（入院時）	4	1.0230 (0.0080)	1.0245 (1.012 - 1.031)	1.0175、1.0285
	投与1日後	4	1.0215 (0.0117)	1.0225 (1.009 - 1.032)	1.0115、1.0315
	観察終了時（7-10日後）	4	1.0253 (0.0106)	1.0285 (1.010 - 1.034)	1.0185、1.0320
pH	初回受診時（投与前28日以内）	4	6.38 (0.95)	6.75 (5.0 - 7.0)	5.75、7.00
	投与前日（入院時）	4	5.88 (0.85)	5.75 (5.0 - 7.0)	5.25、6.50
	投与1日後	4	6.00 (0.41)	6.00 (5.5 - 6.5)	5.75、6.25
	観察終了時（7-10日後）	4	6.25 (0.65)	6.25 (5.5 - 7.0)	5.75、6.75

表 12.5-10 尿検査値（定性値）の検査時期別集計（FAS）

検査項目	検査時期	3 mg/kg 群					6.25 mg/kg 群					プラセボ群								
		被験者数	-	±	+	2+	3+	被験者数	-	±	+	2+	3+	被験者数	-	±	+	2+	3+	
蛋白定性	初回受診時（投与前28日以内）	8	7	1	0	0	0	8	8	0	0	0	0	4	3	1	0	0	0	0
	投与前日（入院時）	8	5	2	1	0	0	8	3	5	0	0	0	4	3	1	0	0	0	0
	投与1日後	8	8	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	4	2	2	0	0	0	0
	観察終了時（7-10日後）	8	4	3	1	0	0	8	7	0	1	0	0	4	2	1	1	0	0	0
糖定性	初回受診時（投与前28日以内）	8	8	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0
	投与前日（入院時）	8	8	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0
	投与1日後	8	8	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0
	観察終了時（7-10日後）	8	8	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0
ウロビリノーゲン	初回受診時（投与前28日以内）	8	0	8	0	0	0	8	0	8	0	0	0	4	0	4	0	0	0	0
	投与前日（入院時）	8	0	8	0	0	0	8	0	8	0	0	0	4	0	4	0	0	0	0
	投与1日後	8	0	8	0	0	0	8	0	8	0	0	0	4	0	4	0	0	0	0
	観察終了時（7-10日後）	8	0	8	0	0	0	8	0	8	0	0	0	4	0	4	0	0	0	0
ビリルビン	初回受診時（投与前28日以内）	8	8	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0
	投与前日（入院時）	8	8	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0
	投与1日後	8	8	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0
	観察終了時（7-10日後）	8	8	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0
ケトン体	初回受診時（投与前28日以内）	8	8	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0
	投与前日（入院時）	8	8	0	0	0	0	8	7	0	1	0	0	4	4	0	0	0	0	0
	投与1日後	8	8	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0
	観察終了時（7-10日後）	8	7	1	0	0	0	8	7	0	1	0	0	4	4	0	0	0	0	0
潜血	初回受診時（投与前28日以内）	8	8	0	0	0	0	8	7	1	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0
	投与前日（入院時）	8	8	0	0	0	0	8	7	0	1	0	0	4	3	1	0	0	0	0
	投与1日後	8	8	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0
	観察終了時（7-10日後）	8	8	0	0	0	0	8	7	1	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0

### 12.5.2.2 個々の被験者の変化

被験者ごとの臨床検査値の推移を図 14.3-1～図 14.3-30に示した。

ALT 及び AST の推移で、DF 3 mg/kg 群の 1 名に観察終了時の測定値の軽度増加が認められ、いずれも有害事象と判断された。ALT、AST とともに、DF 3 mg/kg 群のその他の被験者、並びに DF 6.25 mg/kg 群の全ての被験者で治験薬投与後の推移における異常は認められなかった。

また、プラセボ群を含めた全ての群で、観察終了時（治験薬投与後 7～10 日）の CK の測定結果で高値を示した被験者がみられたが、臨床的に有意な変化とは認められなかった。

その他の検査項目についても、被験者ごとの検査値の推移に一定の傾向は窺えなかった。

### 12.5.2.3 個々の臨床的に重要な異常

「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）」に示したとおり、第 1 コホートの DF 3 mg/kg 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、有害事象と判断された。有害事象一覧（付録 16.2.7 参照）に示したとおり、事象発現後の追跡調査で転帰を確認し、「回復」と判断された。

その他、臨床検査において、臨床的に重要な異常と考えられる測定値はなかった。

## 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

### 12.6.1 体重及びバイタルサイン

FAS における治験期間を通しての DF 3 mg/kg 群、DF 6.25 mg/kg 群、及びプラセボ群の体重及びバイタルサインの要約統計量をそれぞれ表 12.6-1、表 12.6-2、及び表 12.6-3に示した。また、被験者ごとの体重の推移を図 14.3-31に、バイタルサインの推移を図 14.3-32～図 14.3-35に示した。

いずれの投与群においても、体重及びバイタルサインの要約統計量の集計結果に臨床的に有意な変化は認められなかった。また、個々の被験者の測定値の推移においても、特筆すべき変化は認められなかった。

被験者ごとの体重及びバイタルサインの一覧を付録 16.2.9に添付した。

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

検査項目	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)	Q1、Q3
体重 (kg)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	60.90 (1.90)	61.35 (57.6 - 63.2)	59.75、62.10
	投与前日 (入院時)	8	60.74 (2.10)	61.05 (57.2 - 64.0)	59.40、61.90
	観察終了時 (7-10日後)	8	60.84 (2.35)	61.10 (56.6 - 64.8)	59.90、61.65
収縮期血圧 (mmHg)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	110.3 (10.1)	111.0 (92 - 121)	104.0、119.5
	投与前日 (入院時)	8	110.4 (9.0)	111.0 (96 - 126)	105.5、114.0
	投与前	8	109.8 (13.2)	106.5 (96 - 131)	100.0、119.0
	投与1日後	8	106.8 (10.1)	104.0 (98 - 128)	99.0、111.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	109.0 (5.9)	109.5 (102 - 119)	103.5、112.5
拡張期血圧 (mmHg)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	63.1 (11.1)	62.0 (45 - 83)	57.5、69.0
	投与前日 (入院時)	8	62.9 (11.4)	62.5 (51 - 81)	51.5、71.5
	投与前	8	64.6 (12.2)	60.5 (51 - 86)	56.0、73.5
	投与1日後	8	59.6 (10.2)	58.0 (46 - 79)	53.5、64.5
	観察終了時 (7-10日後)	8	62.6 (7.8)	59.5 (55 - 77)	57.0、68.0
脈拍数 (/分)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	57.9 (10.5)	54.5 (47 - 77)	50.5、64.5
	投与前日 (入院時)	8	66.5 (16.6)	62.0 (49 - 97)	54.5、76.5
	投与前	8	59.4 (11.6)	58.0 (46 - 85)	52.5、61.5
	投与1日後	8	59.8 (13.0)	57.5 (43 - 84)	51.0、67.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	63.0 (13.2)	58.5 (47 - 86)	54.5、72.5
体温 (°C)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	36.45 (0.38)	36.45 (35.9 - 36.9)	36.15、36.80
	投与前日 (入院時)	8	36.39 (0.32)	36.40 (35.9 - 36.9)	36.15、36.60
	投与前	8	36.23 (0.30)	36.20 (35.7 - 36.6)	36.05、36.50
	投与1日後	8	36.46 (0.23)	36.40 (36.2 - 36.9)	36.30、36.60
	観察終了時 (7-10日後)	8	36.36 (0.40)	36.55 (35.9 - 36.9)	35.90、36.60

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

検査項目	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)	Q1、Q3
体重 (kg)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	62.79 (5.93)	61.85 (56.4 - 71.4)	57.45、67.95
	投与前日 (入院時)	8	61.90 (5.88)	60.95 (55.8 - 70.6)	56.90、66.55
	観察終了時 (7-10日後)	8	62.01 (6.11)	60.35 (55.8 - 71.6)	57.10、66.90
収縮期血圧 (mmHg)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	113.8 (8.8)	112.5 (105 - 133)	108.0、115.5
	投与前日 (入院時)	8	107.6 (6.8)	107.0 (98 - 120)	104.0、110.5
	投与前	8	105.3 (5.1)	106.5 (93 - 109)	105.5、108.0
	投与1日後	8	103.4 (5.6)	103.0 (96 - 113)	99.0、107.0
	観察終了時 (7-10日後)	8	107.1 (6.6)	106.0 (97 - 120)	104.5、109.5
拡張期血圧 (mmHg)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	67.6 (6.1)	67.0 (60 - 76)	62.0、73.5
	投与前日 (入院時)	8	61.9 (5.5)	62.0 (51 - 69)	60.0、65.5
	投与前	8	64.3 (5.8)	64.0 (57 - 72)	59.0、69.5
	投与1日後	8	61.4 (4.1)	60.5 (56 - 70)	59.5、62.5
	観察終了時 (7-10日後)	8	61.5 (6.9)	61.0 (55 - 77)	56.5、62.5
脈拍数 (/分)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	57.4 (6.8)	58.5 (46 - 69)	53.5、60.0
	投与前日 (入院時)	8	60.8 (6.9)	61.5 (51 - 72)	55.0、65.0
	投与前	8	56.9 (10.1)	55.5 (45 - 75)	48.5、63.5
	投与1日後	8	58.0 (7.4)	58.5 (49 - 67)	51.0、64.5
	観察終了時 (7-10日後)	8	58.1 (8.9)	59.0 (45 - 70)	51.0、65.0
体温 (°C)	初回受診時 (投与前28日以内)	8	36.43 (0.23)	36.45 (36.0 - 36.8)	36.35、36.50
	投与前日 (入院時)	8	36.40 (0.28)	36.40 (36.0 - 36.9)	36.20、36.55
	投与前	8	36.31 (0.29)	36.30 (35.9 - 36.7)	36.10、36.55
	投与1日後	8	36.36 (0.35)	36.35 (35.9 - 36.8)	36.05、36.70
	観察終了時 (7-10日後)	8	36.36 (0.25)	36.35 (35.9 - 36.7)	36.25、36.55