

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

| 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 |
| 体重 (kg) | 初回受診時 (投与前28日以内) | 4 | 65.05 (4.46) | 64.35 (60.4 - 71.1) | 62.15、67.95 |
| | 投与前日 (入院時) | 4 | 64.10 (4.65) | 62.55 (60.4 - 70.9) | 61.45、66.75 |
| | 観察終了時 (7-10日後) | 4 | 63.75 (4.76) | 62.75 (59.1 - 70.4) | 60.90、66.60 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 初回受診時 (投与前28日以内) | 4 | 110.0 (7.4) | 110.0 (101 - 119) | 105.0、115.0 |
| | 投与前日 (入院時) | 4 | 116.0 (3.2) | 115.5 (113 - 120) | 113.5、118.5 |
| | 投与前 | 4 | 113.3 (10.7) | 113.5 (100 - 126) | 106.0、120.5 |
| | 投与前1日後 | 4 | 116.0 (4.3) | 117.0 (110 - 120) | 113.0、119.0 |
| | 観察終了時 (7-10日後) | 4 | 115.8 (4.0) | 117.0 (110 - 119) | 113.0、118.5 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 初回受診時 (投与前28日以内) | 4 | 61.0 (6.7) | 64.0 (51 - 65) | 57.0、65.0 |
| | 投与前日 (入院時) | 4 | 62.5 (5.3) | 64.0 (55 - 67) | 59.0、66.0 |
| | 投与前 | 4 | 64.0 (5.4) | 63.5 (58 - 71) | 60.5、67.5 |
| | 投与前1日後 | 4 | 62.8 (3.0) | 62.0 (60 - 67) | 61.0、64.5 |
| | 観察終了時 (7-10日後) | 4 | 62.3 (5.9) | 61.5 (56 - 70) | 58.0、66.5 |
| 脈拍数 (/分) | 初回受診時 (投与前28日以内) | 4 | 57.3 (7.5) | 56.5 (49 - 67) | 52.0、62.5 |
| | 投与前日 (入院時) | 4 | 61.3 (10.4) | 63.5 (48 - 70) | 53.0、69.5 |
| | 投与前 | 4 | 57.5 (6.6) | 58.0 (49 - 65) | 53.0、62.0 |
| | 投与前1日後 | 4 | 58.0 (6.7) | 59.0 (49 - 65) | 53.5、62.5 |
| | 観察終了時 (7-10日後) | 4 | 60.5 (7.1) | 63.0 (50 - 66) | 56.5、64.5 |
| 体温 (°C) | 初回受診時 (投与前28日以内) | 4 | 36.53 (0.24) | 36.60 (36.2 - 36.7) | 36.35、36.70 |
| | 投与前日 (入院時) | 4 | 36.38 (0.32) | 36.35 (36.1 - 36.7) | 36.10、36.65 |
| | 投与前 | 4 | 36.15 (0.29) | 36.15 (35.8 - 36.5) | 35.95、36.35 |
| | 投与前1日後 | 4 | 36.38 (0.22) | 36.40 (36.1 - 36.6) | 36.20、36.55 |
| | 観察終了時 (7-10日後) | 4 | 36.38 (0.17) | 36.35 (36.2 - 36.6) | 36.25、36.50 |

12.6.2 自他覚症状

FAS における治験期間を通しての自他覚症状に関する集計結果を表 14.3-3に示した。また、被験者ごとの自他覚症状の一覧を付録 16.2.10に添付した。

観察を行った自他覚症状 (注入に伴う反応、注射部位反応、注入部位血管外漏出、皮膚硬結、蕁麻疹、喘鳴の有無、錯感覚、潮紅、頭痛、灼熱感、熱感、異常感覚、悪心、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、振戦、嘔吐) について、いずれの投与群でも治験期間を通して異常所見が認められた被験者はなかった。

12.6.3 安全性に関するその他の項目

12.6.3.1 標準 12 誘導心電図

FAS における検査時期別の標準 12 誘導心電図の検査結果を表 14.3-4に示した。また、被験者ごとの標準 12 誘導心電図の所見一覧を付録 16.2.11に添付した。

治験薬投与前 28 日以内の検査並びに観察終了時 (治験薬投与後 7~10 日) の心電図検査において、異常所見を示した被験者はなかった。

12.6.3.2 PS

FAS における治験期間を通しての PS の集計結果を表 14.3-5に示した。また、被験者ごとの PS の一覧を体重及びバイタルサインとともに付録 16.2.9に添付した。

いずれの評価時期においても、PS は全ての被験者で 0 であった。

12.7 安全性の結論

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。

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。

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。

DF 3 mg/kg 群で発現したこれらの有害事象はDLTに該当せず、本治験ではDLTは発現しなかった。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。

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。

体重及びバイタルサイン、自他覚症状、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。

13. 考察と全般的結論

VODの治療薬であるDFの国内の患者を対象とした臨床的検討に先立ち、日本人健康成人を対象として、単回静脈内投与でのDFの安全性、薬物動態並びに薬力学的検討を目的とした第1相試験を実施した。

本治験でのDFの投与量は、海外での臨床試験で有効性並びに安全性が確認され、本邦における臨床用量として想定されている25 mg/kg/day（1日4回投与）に基づき、6.25 mg/kgと設定し、日本人の被験者を対象とした初めての試験となるため、安全性を考慮して、約半量の3 mg/kgを単回静脈内投与する第1コホートから開始し、その安全性を確認した後に6.25 mg/kgを単回静脈内投与する第2コホートに移行するデザインとした。

本治験では、被験者として登録された健康成人男性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。また、治験実施計画書からの逸脱も認められなかった。

DF 3 mg/kg 群では、いずれの測定時点においてもDF 3 mg/kg 単回静脈内投与後の血漿中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た。また、DF 3 mg/kg 投与後の薬物動態パラメータも参考値として取り扱った。

一方、DF 6.25 mg/kg 群では、治験薬投与開始1時間後に血漿中DF濃度の平均値（標準偏差）が18.366（3.483）µg/mLとなり、その後、投与開始2時間後の20.591（4.107）µg/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）µg/mL、13.366（2.165）µg/mL、及び6.598（5.484）µg/mLと減少し、投与終了後60分（投与開始3時間後）には血漿中DF濃度は定量下限値未満となった。

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 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 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) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} で 1.65 (0.54) hr、 AUC_{0-3} で 17.92 (2.03) $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ で 32.66 (6.40) $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 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。

DF 6.25 mg/kg 投与後の薬物動態パラメータと参考値として算出した DF 3 mg/kg 投与後の薬物動態パラメータを比較すると、DF 6.25 mg/kg 投与後の C_{max} 、 AUC_{0-3} は 3 mg/kg 投与後のそれぞれ約 2.2 倍、約 2.1 倍となり、投与量 (mg/kg) の比である 2.08 に近似していたことから、DF の単回静脈内投与後 3 時間までの薬物動態パラメータには用量比例性が窺えた。

また、米国で実施された健康成人を対象とした試験 (R09-1425 試験⁶⁾)における DF 6.25 mg/kg の単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ（平均値）は、 C_{max} が 17.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} が 1.78 hr、 AUC_{inf} が 48.14 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 、 kel が 1.2484 1/hr、 CL が 10.35 L/hr、 $T_{1/2}$ が 0.71 hr と報告されており、これらの薬物動態パラメータとの比較では、日本人健康成人男性への DF 6.25 mg/kg の単回静脈内投与時の DF の薬物動態は、米国人における薬物動態とほぼ同様であると考えられた。

線溶・凝固因子に対する DF の影響を検討した薬力学の解析の結果、測定した線溶・凝固因子のうち、PT 活性、APTT 活性は正常範囲内の推移と考えられた。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、正常範囲内の変化であった。

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は 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。個々の被験者の測定値の推移においても、DF 投与による一過性の TFPI の増加が認められ、特に DF 6.25 mg/kg 群での増加が顕著であった。

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。個々の被験者の測定値の推移では、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・凝固因子及び血小板機能については、平均値の推移に関して投与群間に差は認められず、また、個々の被験者の測定値の推移においても一定の傾向は窺えなかった。

DF の作用機序は、線維素溶解促進作用、抗血栓作用、抗虚血・抗炎症作用、並びに抗接着作用などによる血管内皮保護作用と考えられ、全身性の抗凝固作用を惹起することなく、これらの作用を発揮する^{7), 8), 9)}ことにより、VOD に対する治療効果を発揮することが期待されている。

非臨床試験では、DF が化学療法剤の抗腫瘍作用を損なうことなく、化学療法剤の細胞毒性からヒト血管内皮細胞を保護することが示されている⁹⁾。また、非臨床試験及び臨床試験において、プラスミノゲンをプラスミンに活性化することなくプラスミン活性を増強する効果、t-PA 及び TFPI の増強を介する線維素溶解促進作用、循環血中の PAI-1 濃度を低下させる、また、aGVHD のリスク増大を招くヘパラーゼの遺伝子発現及び蛋白濃度並びに活性をダウンレギュレートすることなどが確認されている。

健康成人男性志願者を対象としてこれまでに実施された薬力学的検討としては、DF 200 mg、400 mg、及び 800 mg を 1 日 2 回、3 日間連続静脈内投与した無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験 (HL-12326 試験) があるが、検討された t-PA、PAI-1、protein-C antigen、PF-4、TAT、Tx-B2、及び 6-keto PGF のいずれの線溶・凝固因子及び血小板機能についても、その変動は DF 投与、プラセボ投与ともに一定の傾向を示さず、臨床的に有意な変動は認められなかった。

日本人の健康成人男性被験者を対象とした今回の第 I 相試験での薬力学的検討における結果から、線溶活性や血小板機能に対する作用は認められなかった。また、凝固系に関しては、TFPI の増加は見られたが、全身性の抗凝固作用を惹起することはなかった。これまでに実施された臨床的検討とほ

ば同様な結果となった。安全性の評価では、DF 3 mg/kg 群の被験者 1 名に有害事象として「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。これらの有害事象はいずれも軽度で、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。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。

本治験では、いずれの投与群でも DLT は発現しなかった。

有害事象として報告された「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」各 1 件を除き、臨床検査値、バイタルサインの推移において、臨床的に有意な変化は認められなかった。また、自他覚症状、標準 12 誘導心電図の評価においても異常は認められなかった。

米国での健康成人を対象とした試験 (R09-1425 試験⁶⁾) では、DF 6.25 mg/kg 投与の被験者 52 名中 5 名 (9.6%) に注射部位の血腫、下痢、下気道感染など、合計 10 件の軽度な有害事象発現が報告されているが、今回の試験では、DF 6.25 mg/kg 投与群では有害事象は認められず、治験薬の注入に関連した所見を含む自他覚症状の観察でも異常は認められなかった。

以上の結果から、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。

14. 本文中には含めないが、引用する表、図及びグラフ

14.1 人口統計学的データ

表 14.1-1 人口統計学的及び他の基準値の特性 (PPS)

| 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) |

14.2 薬力学データ

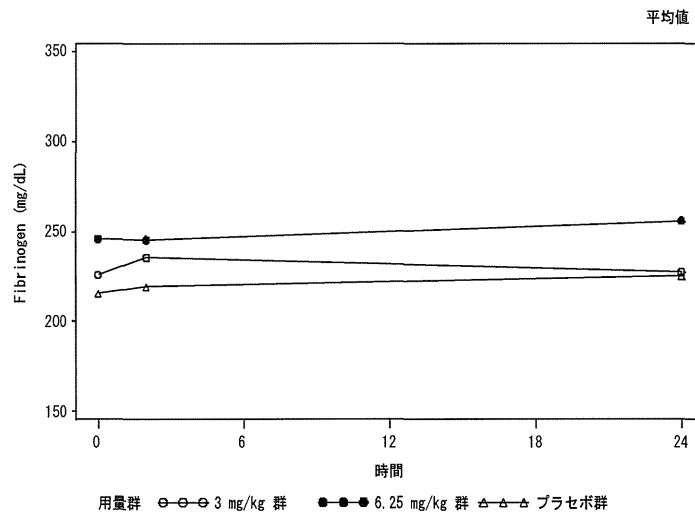


図 14.2-1 線溶・凝固因子の平均値の推移 (Fibrinogen)

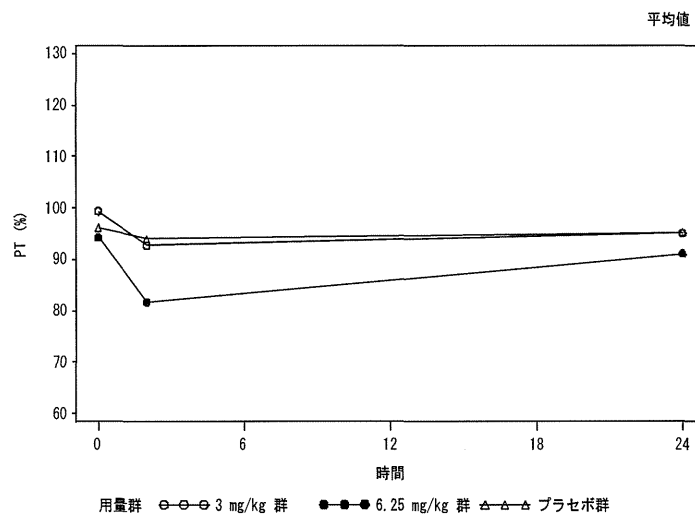


図 14.2-2 線溶・凝固因子の平均値の推移 (PT)

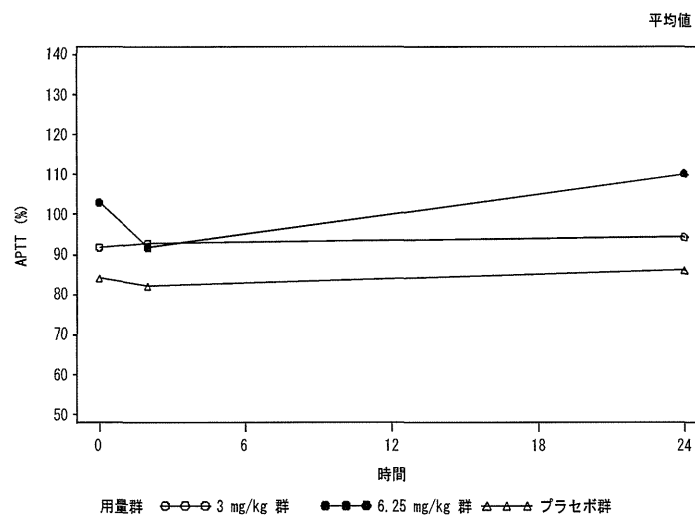


図 14.2-3 線溶・凝固因子の平均値の推移 (APTT)

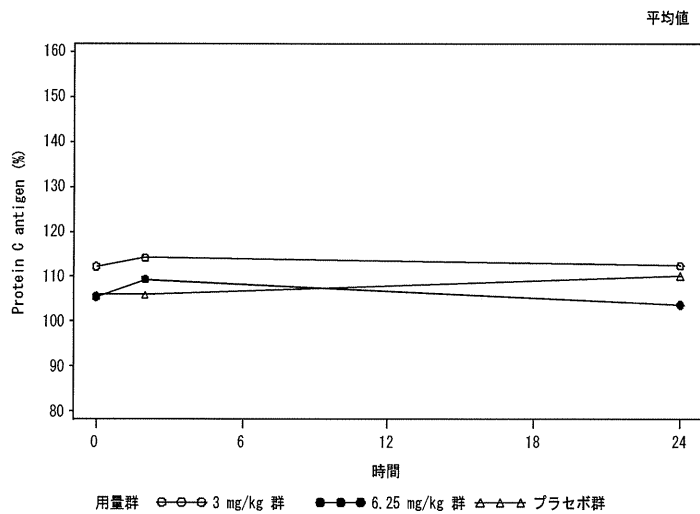


図 14.2-4 線溶・凝固因子の平均値の推移 (protein C antigen)

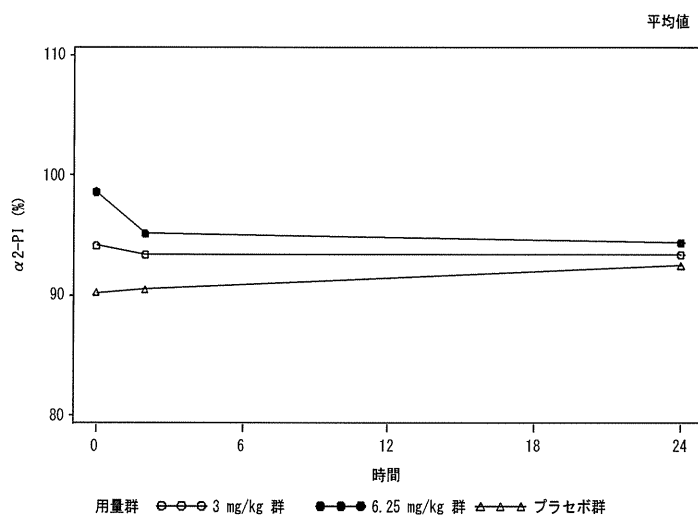


図 14.2-5 線溶・凝固因子の平均値の推移 ($\alpha 2$ -P1)

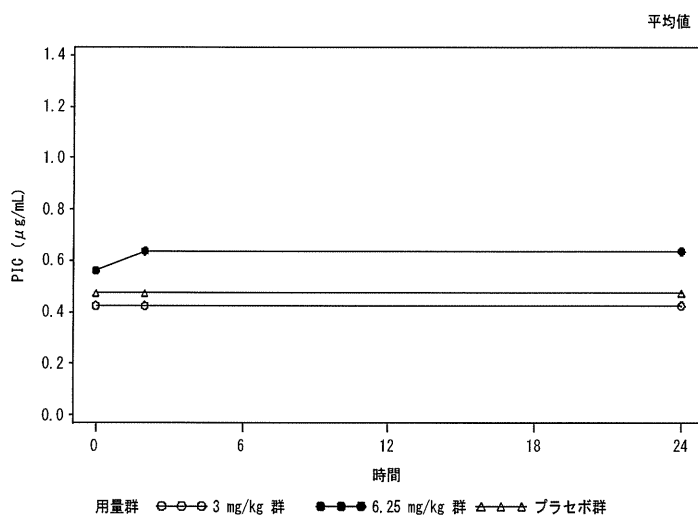


図 14.2-6 線溶・凝固因子の平均値の推移 (PIC)

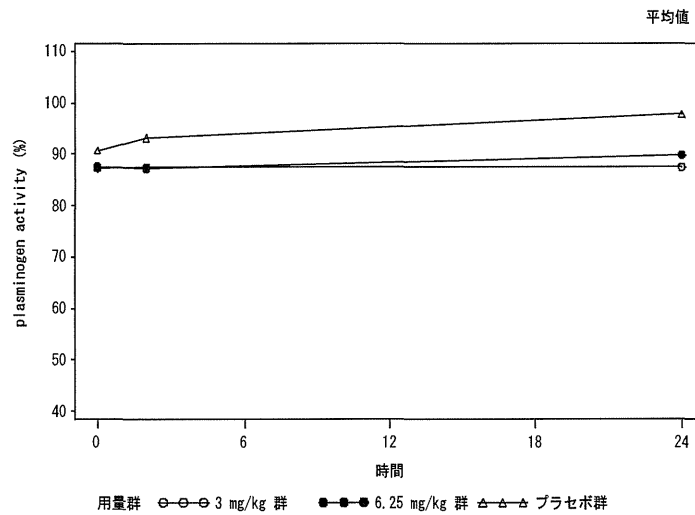


図 14.2-7 線溶・凝固因子の平均値の推移 (Plasminogen activity)

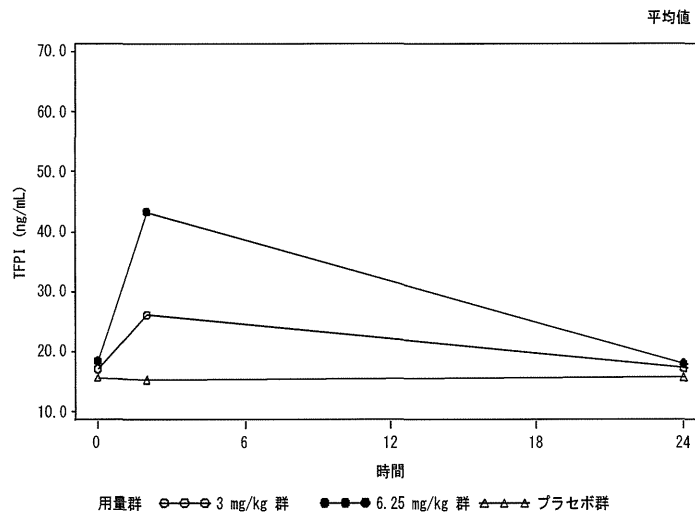


図 14.2-8 線溶・凝固因子の平均値の推移 (TFPI)

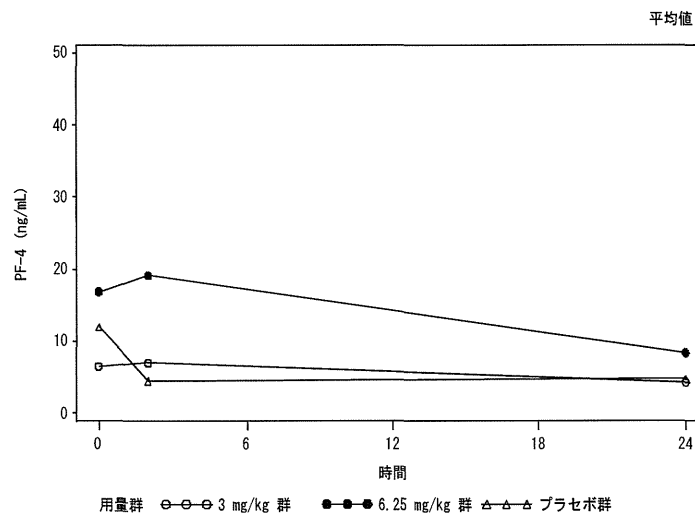


図 14.2-9 線溶・凝固因子の平均値の推移 (PF-4)

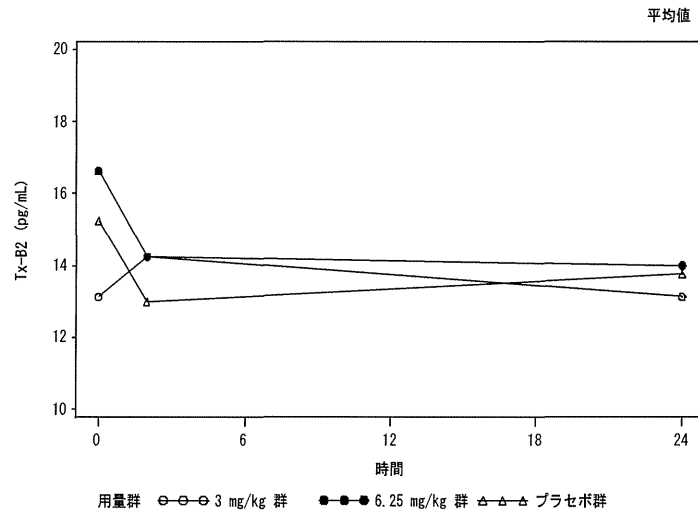


図 14.2-10 線溶・凝固因子の平均値の推移 (Tx-B2)

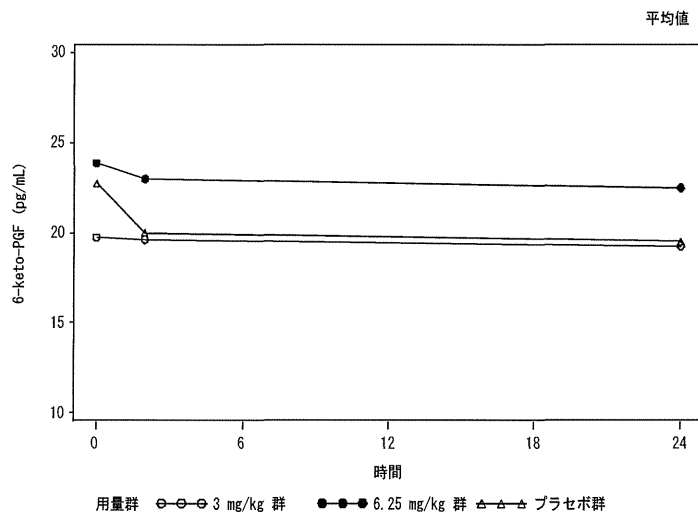


図 14.2-11 線溶・凝固因子の平均値の推移 (6-keto-PGF)

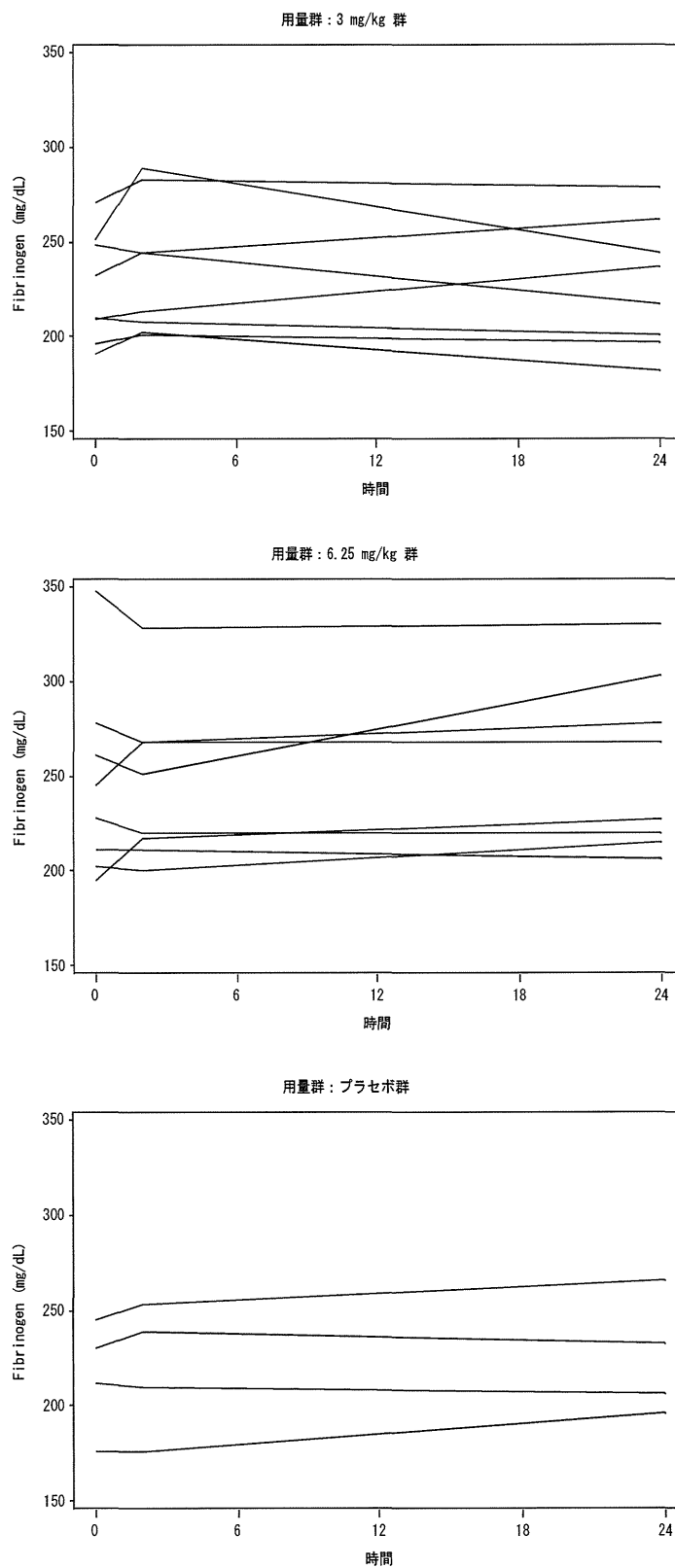


図 14.2-12 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (Fibrinogen)

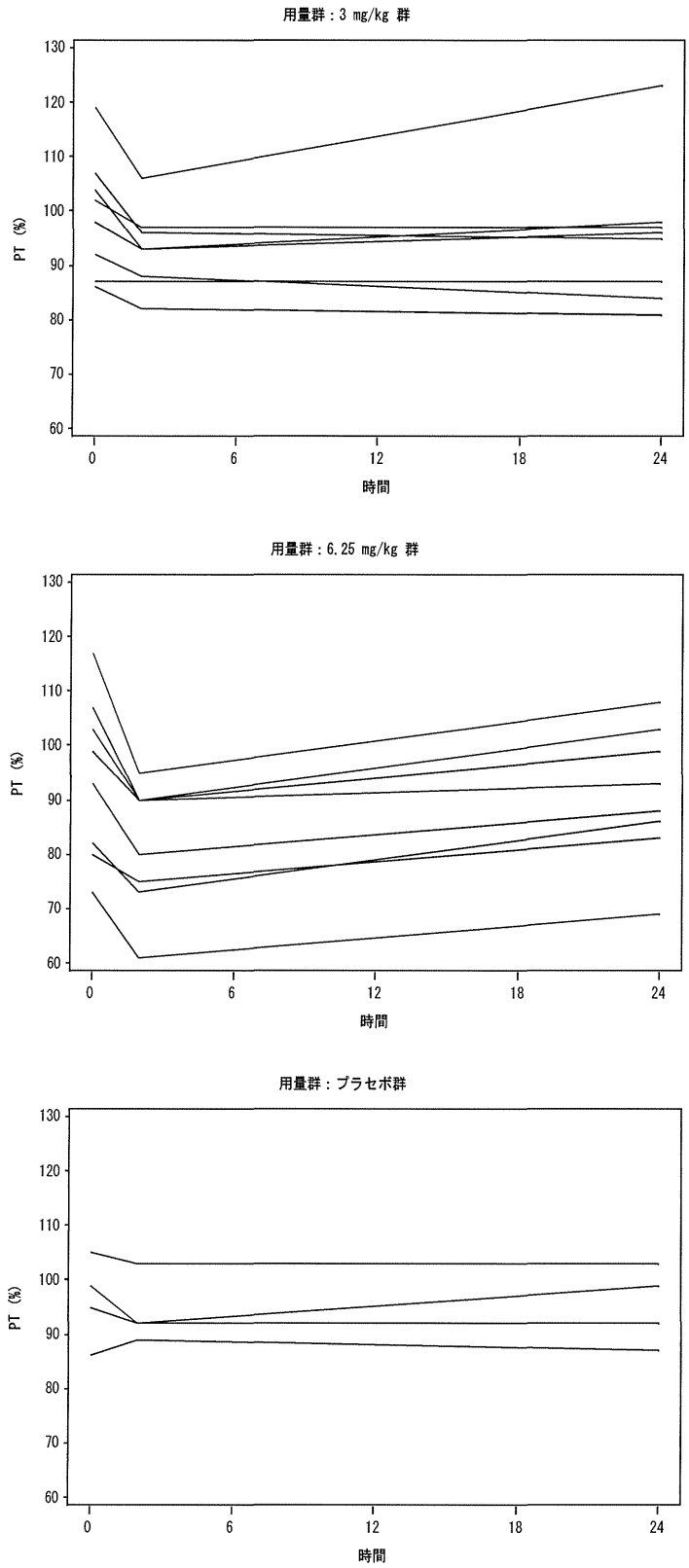


図 14.2-13 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (PT)

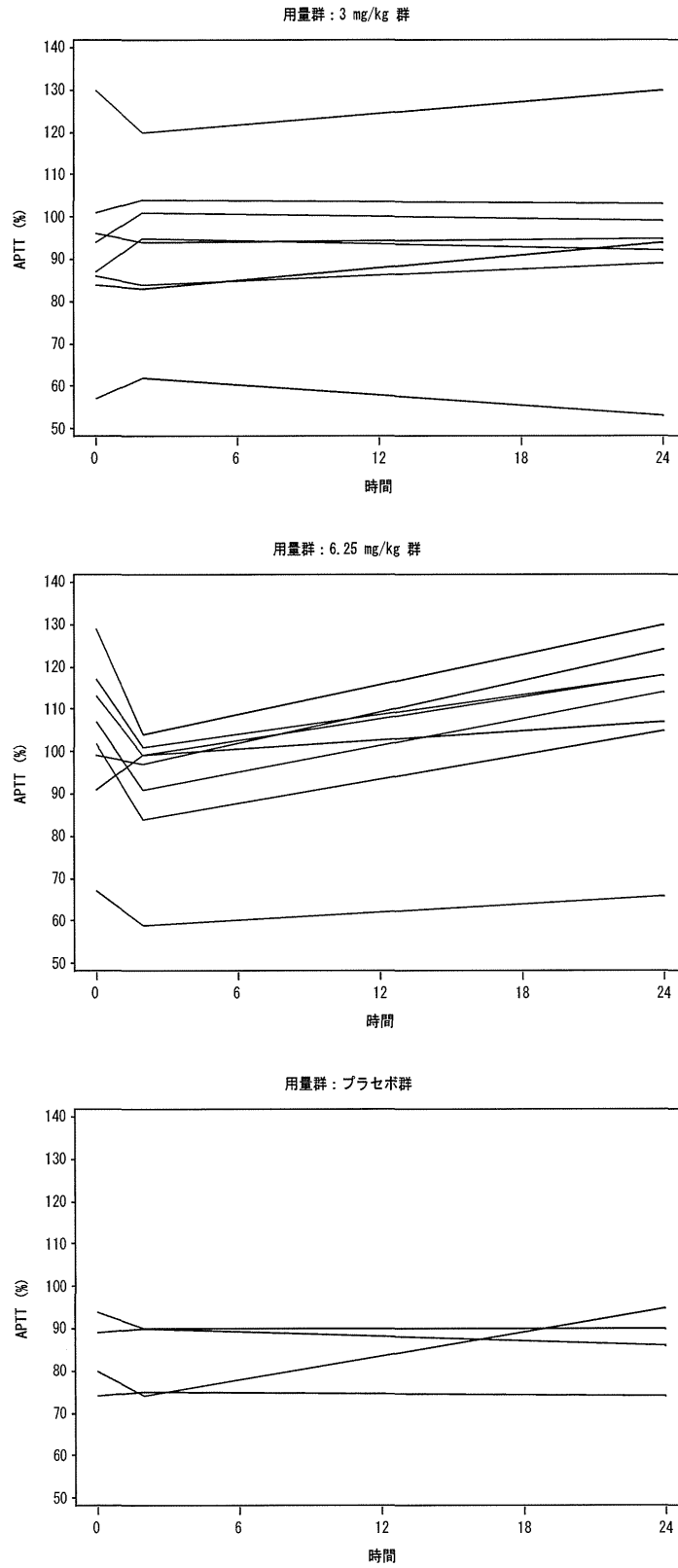


図 14.2-14 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (APTT)

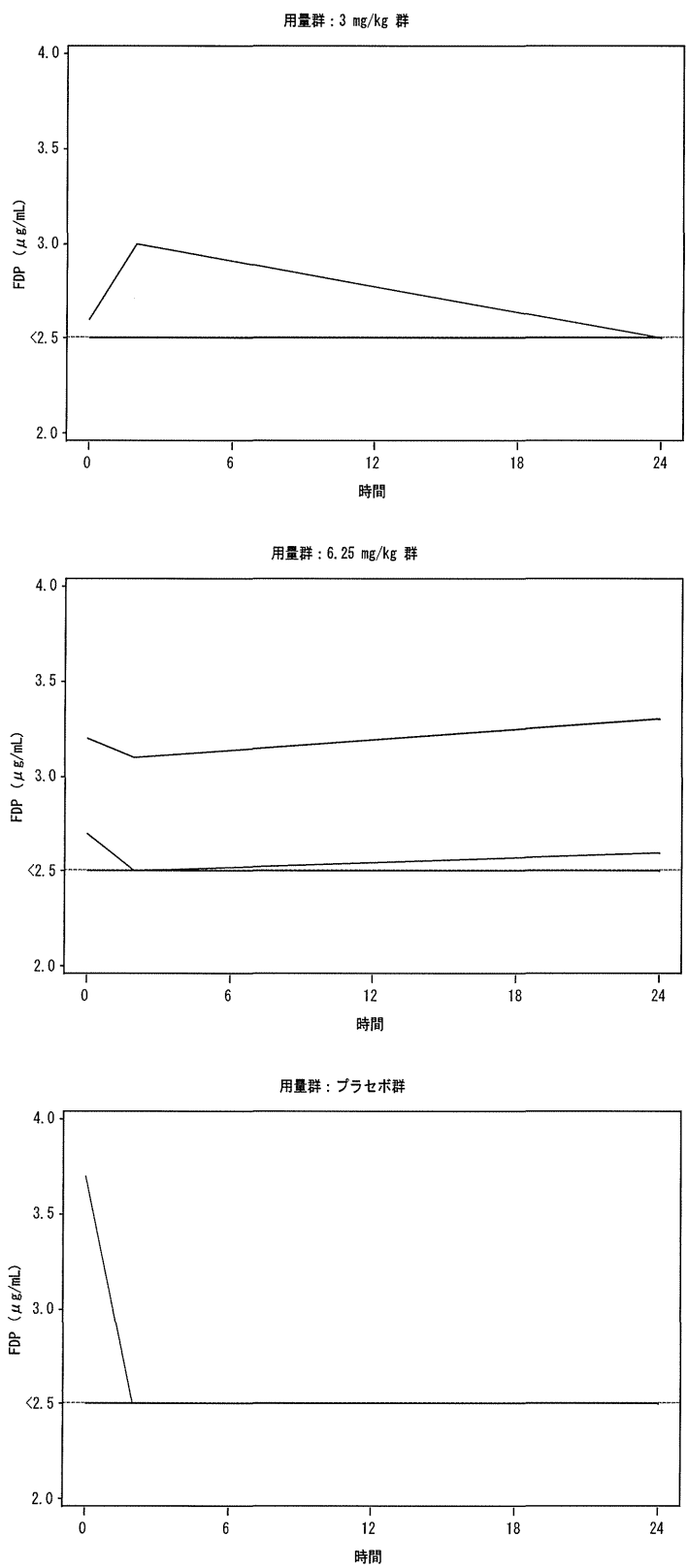


図 14.2-15 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (FDP)

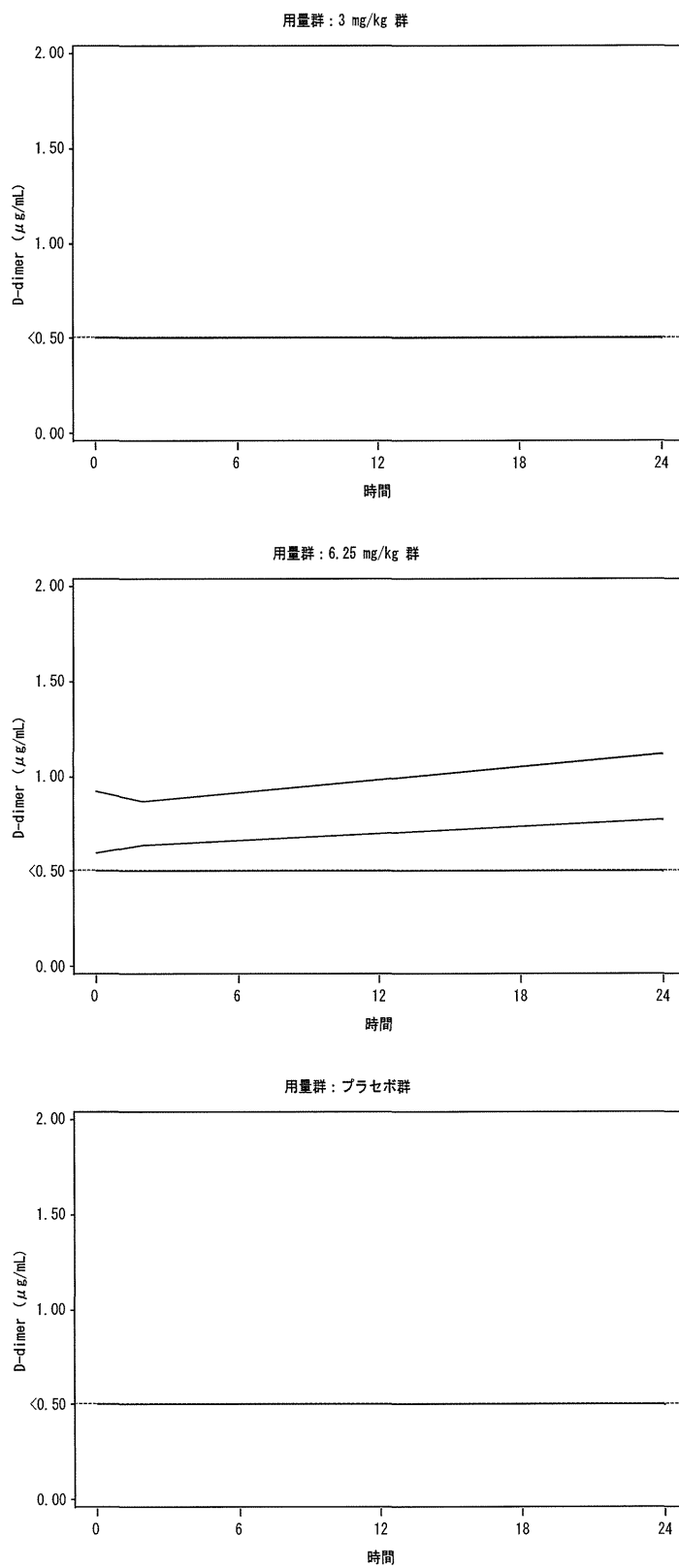


図 14.2-16 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (D-dimer)

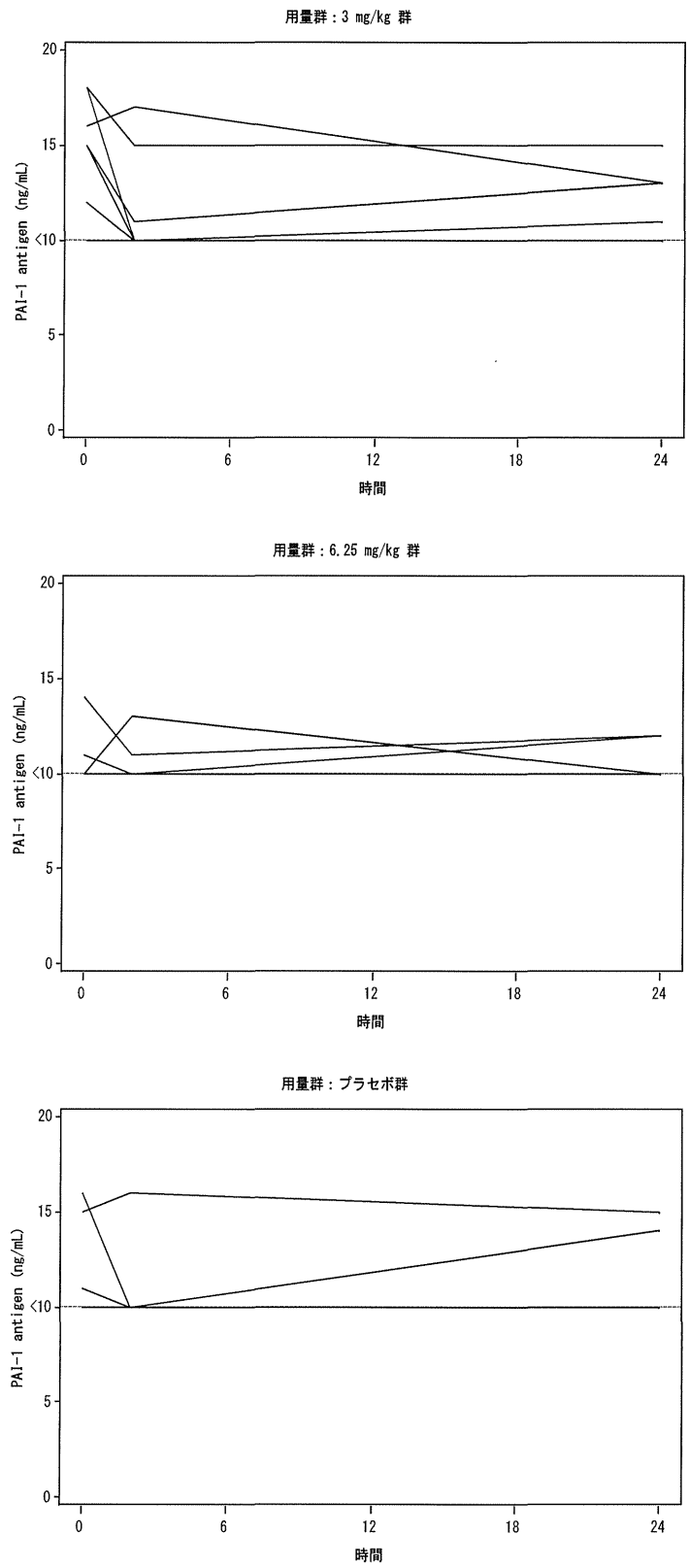


図 14.2-17 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (PAI-1 antigen)

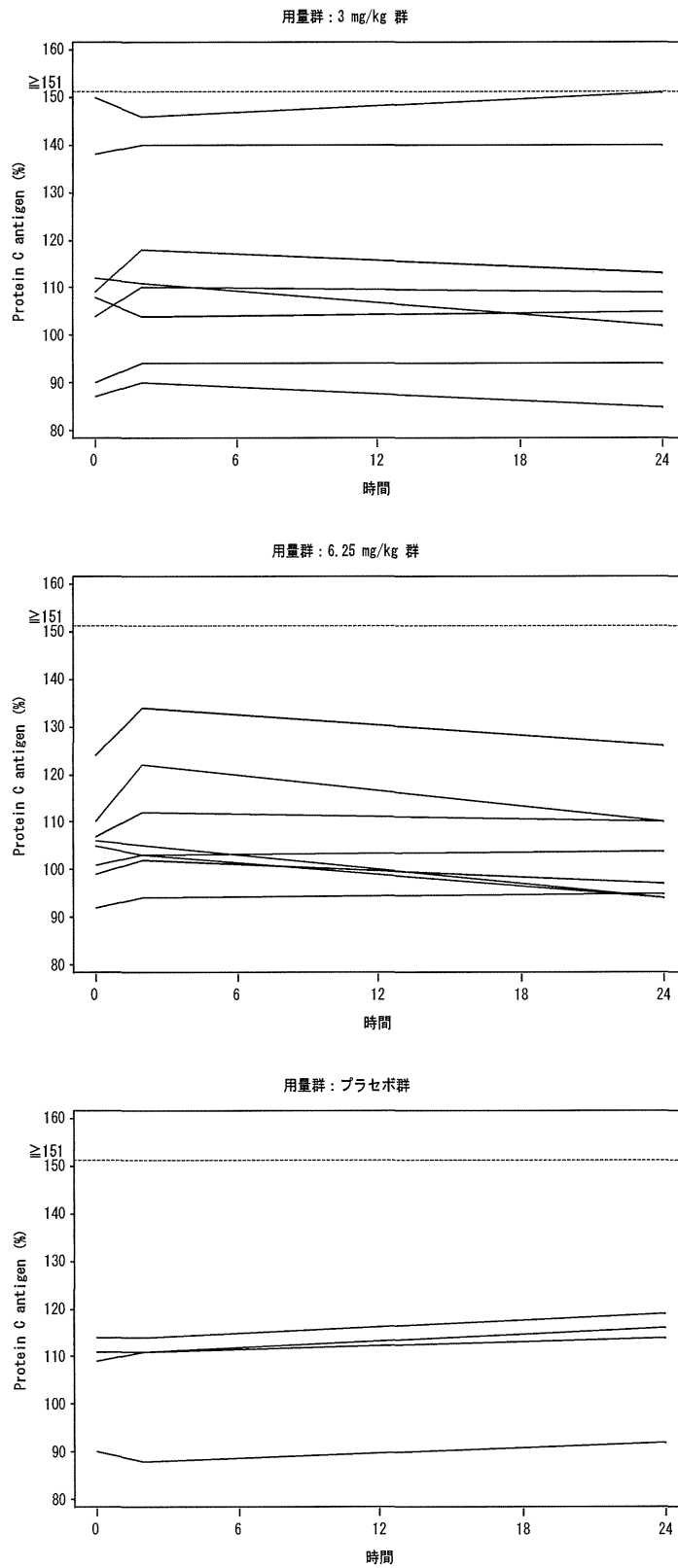


図 14.2-18 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (Protein C antigen)

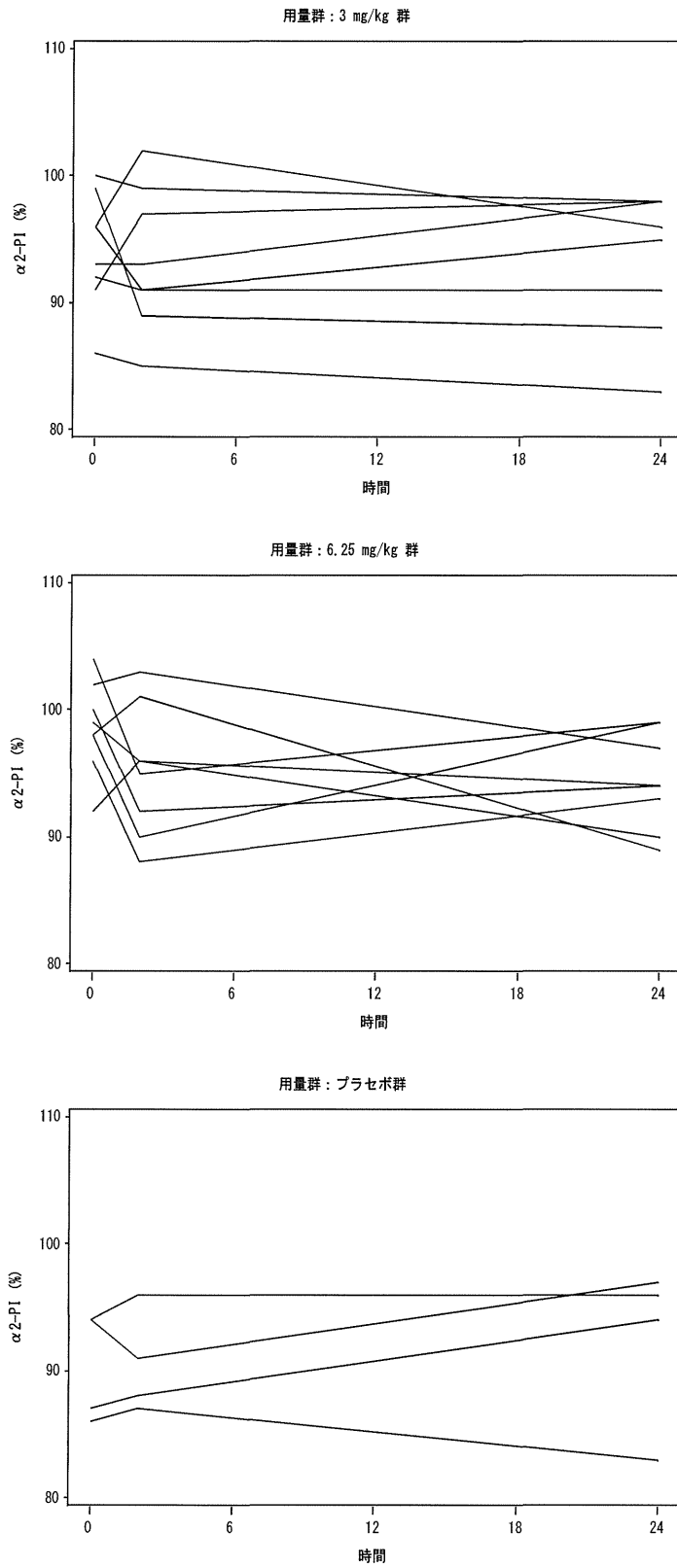


図 14.2-19 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 ($\alpha 2\text{-PI}$)

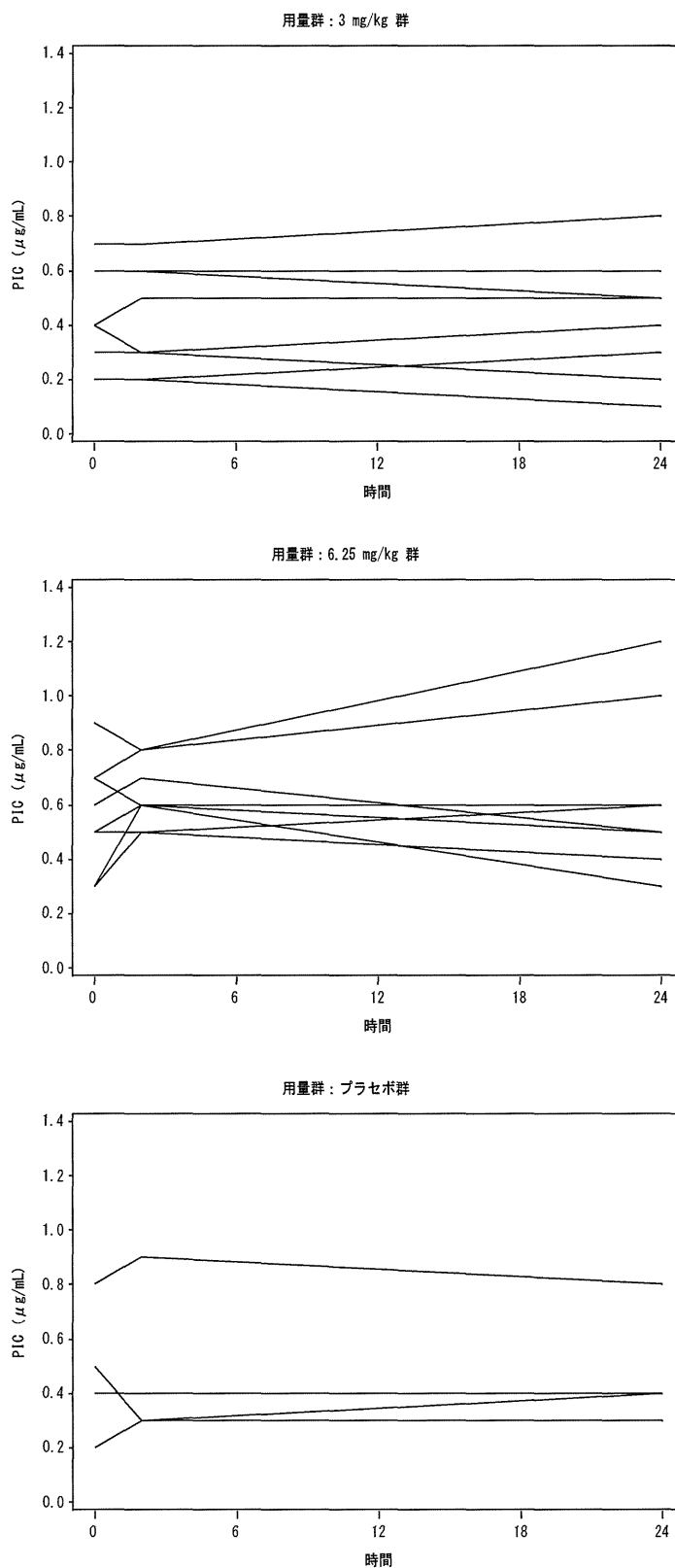


図 14.2-20 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (PIC)

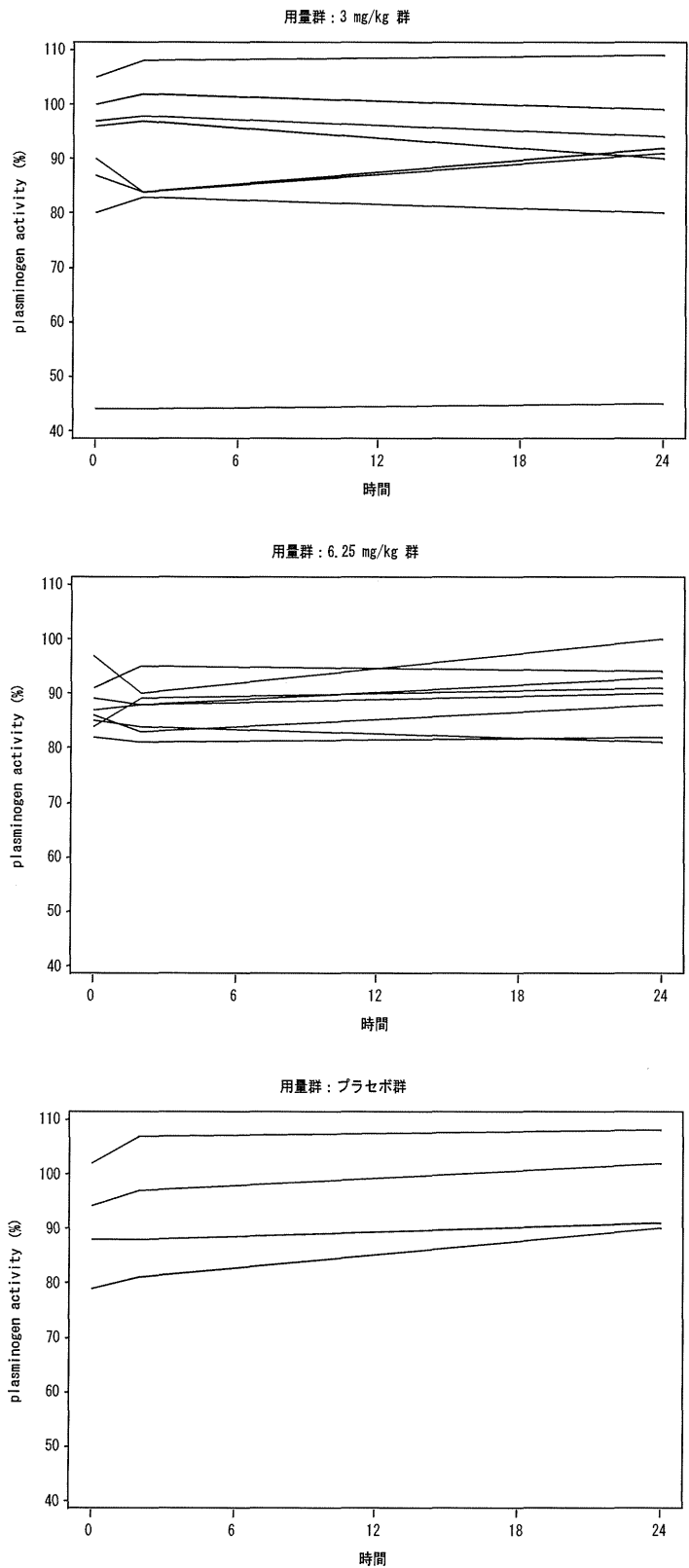


図 14.2-21 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (Plasminogen activity)

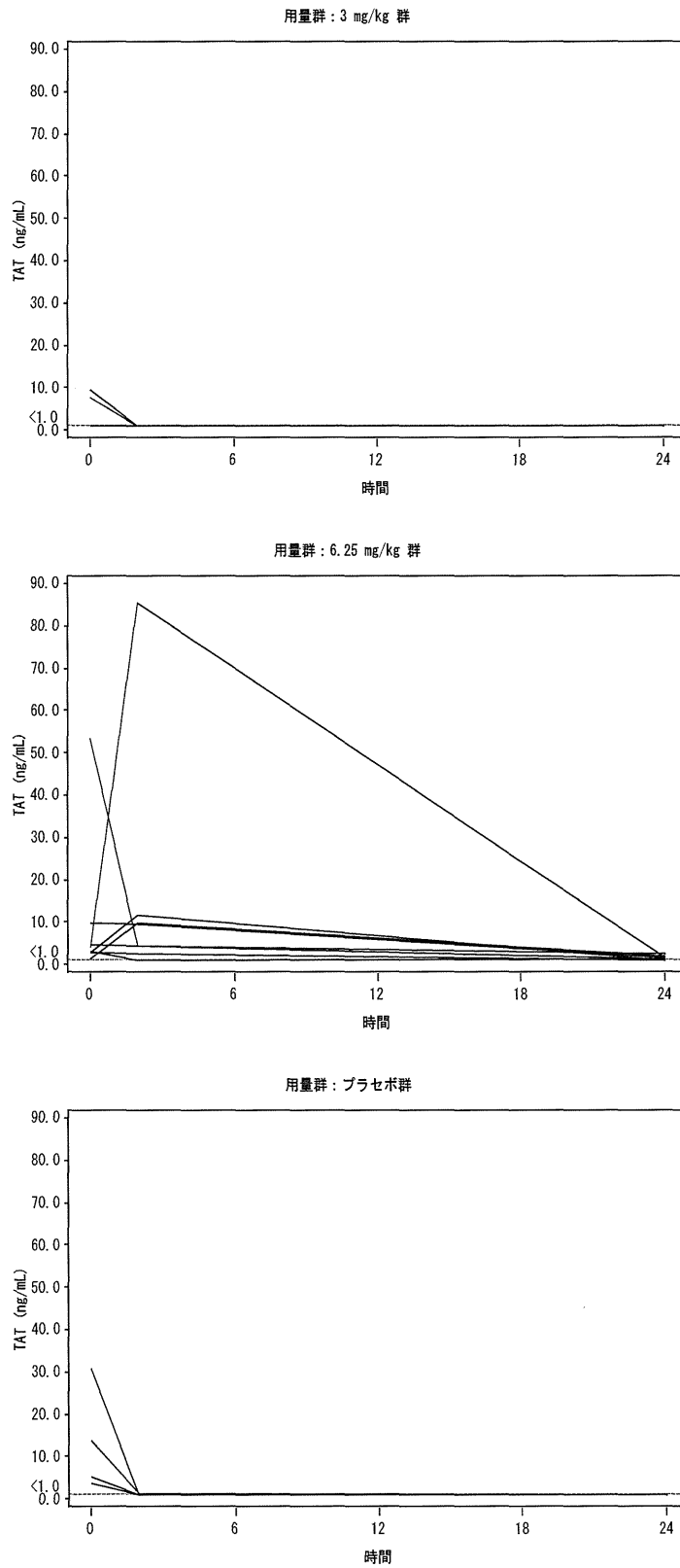


図 14.2-22 被験者ごとの線溶・凝固因子の推移 (TAT)