

201309023A

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業)

総括研究報告書

PAI-1 阻害に基づく新規放射線障害治療薬の臨床開発

課題番号：H24-被災地域-一般-004

東北大学大学院医学系研究科

研究代表者 宮田 敏男

厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

PAI-1阻害に基づく新規放射線障害治療薬の臨床開発（H24-被災地域-一般-004）

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 宮田 敏男

平成26（2014）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

PAI-1阻害に基づく新規放射線障害治療薬の臨床開発 ----- 1

Appendix1 治験総括報告書

TM5509 第I 相試験-健康成人男性を対象としたプラセボ対照単回経口投与試験 --- 11

Appendix2 最終報告書 TM5509のカニクイザルを用いた4週間反復経口投与毒性試験 --- 81

Appendix3 最終報告書 ^{14}C -TM5509のサルにおける胆汁中排泄率の測定 ----- 715

Appendix4 最終報告書 ^{14}C -TM5509のサルにおける組織内分布率の測定 ----- 749

Appendix5 最終報告書 ^{14}C -TM5509のサルにおける胆汁中代謝物分析試験 ----- 763

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 813

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 815

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

PAI-1阻害に基づく新規放射線障害治療薬の臨床開発
研究代表者 宮田 敏男 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

申請者らは、経口PAI-1阻害薬TM5509（あるいはその後継化合物）が、放射線照射に伴う組織障害の改善薬となる可能性を発見し、現在臨床での有効性確認を目指している。放射線障害は重篤な組織障害をもたらすものであり、震災後の社会的喫緊の課題でもあるが、有効な治療薬は未だ無く、世界的に治療薬の開発が切望されている。本研究では、PAI-1阻害薬の放射線障害治療薬としての有効性を臨床試験で証明する。このアカデミア発の創薬は、震災地域の課題を震災地域のシーズで解決するものであり、「日本再生・被災地復興」のシンボルとなりうる。

申請者らは、PAI-1阻害薬が放射線照射による組織障害を防御、治癒する画期的な医薬品になる可能性を一連の動物試験で実証した。TM5509は、申請者らが開発してきた化合物であり、ヒトPAI-1のX線構造解析を元にデザインした新規合成400化合物から、有効性、安全性、薬物動態で評価選択し、ヒト血漿での作用を確認している。そして、平成24年3月に医薬品戦略相談を行い、試験計画に反映した上で、GLP安全性試験を施行し、GMP合成／錠剤化検討を終了、平成24年度末までに治験届提出を行い、第I相試験までの準備を完了させた。

本研究は、平成27、28年度におけるM5509のPOC取得（医師主導早期第II相臨床試験）を目的として、平成25年度は臨床第I相試験（健常人、単回30 mgまで）を実施した。さらに、その結果に基づいて、PMDAとの相談から、第I相単回試験（増量）を開始した。また、第I相反復試験に向けての非臨床試験として、サル4週間反復経口投与毒性試験（広用量）と¹⁴C-TM5509のサルにおける胆汁排泄代謝試験を実施した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及

び所属研究機関における職名

段 孝 東北大学大学院医学系研究科 准教授
市村 敦彦 東北大学大学院医学系研究科 助教
安藤 潔 東海大学医学部・血液内科学 教授

レス（ROS）による細胞障害（PAI-1発現）からマクロファージの浸潤を伴う炎症を経て、組織再生できない場合は線維化に進行する。申請者らは、血栓や組織線維化に関わるPAI-1の低分子経口阻害薬TM5509

（あるいはその後継化合物）が、①マクロファージ遊走を阻害する、②放射線照射による骨髄抑制後の幹細胞移植で造血再生を促進する、③薬剤誘発ROS依存性の腸炎や肺炎モデルで効果を示す、④虚血に伴う血管修復を促進するなどの知見を見出し、PAI-1阻害薬が放射線照射による組織障害を防御、治癒する画期的な医薬品になる可能性を一連の動物試験で実証した。

TM5509は、申請者らが開発してきた化合物であり、ヒトPAI-1のX線構造解析を元にデザインした新規合成400化合物から、有効性、安全性、薬物動態で評価選択し、ヒト血漿での作用を確認している。そして、平成24年3月に医薬品戦略相談を行い、試験計画に反映した上で、GLP安全性試験を施行した。また、GMP合成／錠剤化検討も終了した。

本研究では、H24年度（2012年度）に第I相試験（健常人）の準備を完了し、H25、26年度（2013、14年度）には第I相試験での安全性確認を行い、H27、

A. 研究目的

放射線障害は重篤な組織障害をもたらすものであり、震災後の社会的喫緊の課題でもあるが、有効な治療薬は未だ無い。放射線治療における正常組織障害を防止する観点から、そして東日本大震災を契機とした原発事故や防除作業に伴う障害治療や予防の観点から、治療薬の開発が世界的に切望されている。本研究では、PAI-1阻害薬の放射線障害治療薬としての有効性を臨床試験で証明する。このアカデミア発の創薬は、震災地域の課題を震災地域のシーズで解決するものであり、「日本再生・被災地復興」のシンボルとなりうる。

放射線照射に対しては、正常細胞・組織では、造血幹細胞が最も感受性が高く、次に皮膚や粘膜、消化管等の上皮細胞が影響を受けやすい。そこでは酸化スト

28年度（2015、16年度）には、第II相試験でTM5509の全身照射前処置幹細胞移植に対する効果でPOC（治療効果の証明）を取得する（全て医師主導治験）計画である。

また、PAI-1阻害薬の用途として複数の適応症（難治性疾患等）が考えられ、TM5509の後継化合物であるTM5614は、TM5509のバックアップ化合物としての役割だけではなく、TM5509の臨床開発が成功した暁にも別適応での開発が考えられる。

既に複数の製薬企業がPAI-1阻害薬に興味を示しており、本研究後には企業に導出し、共同開発で承認までつなげる。本研究後には企業に導出し、共同開発で承認までつなげる。

B. 研究方法

平成25年度計画の達成目標は、臨床第I相試験（健康人、単回30 mgまで）と次ステップの治験届の提出である。そのために以下の検討を進めた。

1. 第I相単回投与試験（30 mgまで）
2. サル4週間反復経口投与毒性試験（広用量）
3. ¹⁴C-TM5509のサルにおける胆汁排泄代謝試験
4. PMDA 相談実施（事前面談）と治験届の提出

1. 第I相単回投与試験（30 mgまで）：

非臨床成績から、TM5509のヒトでの薬効量は10~30 mgと推定され、第I相試験の投与量の範囲は1~300 mgと考えられた。一方、サルの4週間反復経口投与毒性試験の無毒性量20 mg/kgから、「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」に準拠のヒトでの初回投与量設定（体重60 kg）は38.8 mgであり、少なくともそれ以下の用量であれば安全域を確保できていると考えられた。一方、サル薬効試験の最小薬効量が0.3 mg/kgであることから、安全係数を10として1.8 mg以下の用量から投与を行う必要が考えられた。そこで、PMDAとの相談から、単回投与試験（低用量）は、1、3、10、30 mgで実施することになった。

(1) 治験方法

本治験は、プラセボ対照単回投与試験で、無作為割付の二重盲検試験として実施した。本治験は4ステップからなり、1ステップあたり8例（TM5509投与群6例、プラセボ群2例）の健康成人男性を対象とし、TM5509（1、3、10、30 mg）あるいはプラセボを空腹時に単回経口

投与した。各ステップにおいて、先行群2例（実薬、プラセボ各1例）で安全性に問題ないことを確認した上で後行群へ移行し、さらに安全性および薬物動態評価の結果に基づいて、次ステップへ増量した。各ステップでのスケジュールは以下の通りであった。

TM5509投与日の前日（Day -1）に入院し、投与後48時間（Day 3）まで入院とした。ただし、30 mgの投与では投与日の前々日（Day -2）に入院し、投与前日（Day -1）には薬力学項目のベースラインの測定をした。また、投与7日後（Day 8）に事後調査を実施し、退院（Day 3）からDay 8まで24時間対応でフォローした。

(2) 主要評価項目：

安全性評価項目：

- ・ バイタルサイン（腋窩体温、坐位血圧、坐位脈拍数）
- ・ 12誘導心電図
- ・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、尿検査、便検査）
- ・ 有害事象（治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象が、治験薬が投与された被験者において1例でも発現した場合や肝機能検査に関して2名以上の被験者が設定を超えた場合は次ステップに移行しない）

(3) 副次評価項目：

薬物動態評価項目：

- ・ 血漿中未変化体濃度（AUCが160 μg・hr/mLを明らかに超えると予想された場合は次ステップに移行しない）
- ・ 尿中未変化体濃度（30 mg投与時のみ）

(4) 薬力学評価項目：

PAI-1活性、プラスミノゲン活性、フィブリノゲン、PIC、t-PA-PAI-1複合体、D-ダイマー、α2-Pi、FDP

2. サル4週間反復経口投与毒性試験（広用量）

先に実施したTM5509のカニクイザルを用いた4週間反復経口投与毒性試験（20、80及び300 mg/kg）において、TM5509の300 mg/kgを投与した群で胆管系障害に起因する感染症（肝膿瘍）と考えられる瀕死又は死亡が認められた。また、80 mg/kg以上の用量で雌雄に軟便又は嘔吐が認められ、重篤なリスク予知のためのバイオマーカーになる可能性が示唆された。

先の試験での毒性発現用量において再現性を確認するため、同一用量の20、80及び300 mg/

kg をそれぞれ中用量、高中用量及び高用量に設定した。また、先の試験での無毒性量（20 mg/kg/day）以下の薬効発現量（0.3 mg/kg p.o. 以上）における投与用量と血中濃度の線形性を確認するため、中用量から公比約 3 で減量した 6 及び 2 mg/kg/day をそれぞれ低中用量及び低用量とした。

(1) 試験方法

TM5509 の 2、6、20、80 及び 300 mg/kg/day を 1 群雌雄各 4 匹のカニクイザルに 4 週間連日経口投与し、その反復投与毒性を調べた。対照群（雌雄各 4 匹）には 0.5 w/v% カルメロースナトリウム水溶液を同様の方法で投与した。また、被験物質の血中濃度を測定し、全身的暴露について評価した。

(2) 観察及び検査項目

- ・ 一般状態：投与期間中は 1 日 3 回、その他の期間は 1 日 1 回観察
- ・ 体重：投与開始前 4 又は 5 日、投与 1、4、8、11、15、18、22、25 及び 28 日測定
- ・ 摂餌量：期間中毎日測定
- ・ 便潜血検査：投与開始前 1 週及び投与 4 週にテトラメチルベンジジン法を用いて観察
- ・ 血液学的検査：投与開始前 1 週、投与 1、2、3 及び 4 週の投与前
測定項目：赤血球数（RBC）、ヘモグロビン濃度（HGB）、ヘマトクリット値（HCT）、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球色素量（MCH）、平均赤血球色素濃度（MCHC）、網赤血球（Retic）、血小板数（PLT）、白血球数（WBC）、白血球分類、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、フィブリノゲン量（Fib）
- ・ 血液生化学的検査：投与開始前 1 週、投与 1、2、3 及び 4 週の投与前
測定項目：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）、クレアチンキナーゼ（CK）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、グルタミン酸脱水素酵素（GLDH）、ロイシンアミノペプチダーゼ（LAP）、グルコース（GLU）、総ビリルビン（BIL）、尿素窒素

（BUN）、クレアチニン（CRE）、総コレステロール（CHO）、中性脂肪（TG）、リン脂質（PL）、無機リン（IP）、カルシウム（CA）、ナトリウム（NA）、カリウム（K）、クロール（CL）、総蛋白（TP）、アルブミン（ALB）、アルブミン・グロブリン比（A/G）、総胆汁酸（T-BA）、C 反応性蛋白（CRP）、

- ・ サイトカインの測定：投与開始前 1 週、投与 1、2、3 及び 4 週の投与前
測定項目：インターロイキン 6（IL-6）
- ・ 剖検：投与期間終了時（最終投与の翌日）
- ・ 器官重量：剖検時に測定
- ・ 病理組織学的検査：剖検時に 10 vol% 中性緩衝ホルマリン液に固定
- ・ TK 測定
投与 1 日：投与後 1、4、6、8 及び 24 時間（5 ポイント）
投与 28 日：投与前、投与後 1、4、6、8 及び 24 時間（6 ポイント）

3. ^{14}C -TM5509 のサルにおける胆汁排泄代謝試験
先に実施した TM5509 のカニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（20、80 及び 300 mg/kg）において、TM5509 の 300 mg/kg を投与した群で胆管系障害に起因する感染症（肝膿瘍）と考えられる瀕死又は死亡が認められたことから、PMDA との相談で、 ^{14}C -TM5509 のサルにおける胆汁中代謝物分析を実施した。

(1) 試験方法（胆汁採取）

投与数日前に塩酸ケタミン、塩酸キシラジン麻酔下にて総胆管内にチューブを挿入し、胆汁を採取できるよう処置した雄性サルに ^{14}C -TM5509 を 5、20、80 及び 300 mg/kg の用量で経口投与した際の胆汁中への排泄について検討した（各群 3 匹）。投与前に 16 時間以上絶食を行い、投与後 4 時間の試料採取後に給餌を開始した。なお、水は自由摂取とした。

動物は代謝ケージを用いて、下記の所定時間における胆汁、尿及び糞を採取し、胆汁、尿及び糞中への放射能排泄率を求めた。

胆汁および尿：投与後 0~4、4~8、8~24、24~48 時間

糞：投与後 0~24、24~48 時間

ケージ洗浄液：投与後 48 時間

(2) 試験方法（組織内分布率の測定）

^{14}C -TM5509 投与後 48 時間に全採血により安

薬死させた 300 mg/kg 群の動物 (n=3) より血液および主要組織 (肝臓、腎臓、骨格筋、皮膚、白色脂肪、腸内容物) を摘出し、組織内分布率を求めた。

(2) 試験方法 (代謝物の分析)

得られた胆汁及び肝臓中の代謝物分析を行い、主要代謝物の構造を高分解能 LC/MS により推定した。構造推定は、保持時間、分子量、組成式、MS (MS^n) スペクトルを標準物質と比較したを行い、標準物質は、未変化体の TM5509 と、3'-hydroxy TM5509、4'-hydroxy TM5509、4'-sulfooxy TM5509 を用いた。

(倫理面への配慮)

動物実験は動物福祉の立場からの要請や法的規制に充分従い、個体に最も負担の少ない実験手技を用いた。具体的には、東北大学および東海大学の動物実験専門委員会に本課題にそった申請・承諾を得て、それぞれの「動物実験等に関する規程」に従って施行するので、動物倫理上も問題がない。また、遺伝子組換え実験については、「遺伝子組換え実験申請書」を提出し、承認を得た上で、法・規制に順じた措置を講じて研究を進めた。

ICH (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) で新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール等が取りまとめられている項目については、そのガイドラインやガイダンスを遵守して実施した。

GLP 非臨床試験は、「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」(厚生省令第 21 号: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)と「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の一部を改正する省令による改正後の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の取扱いについて」(薬食発第 0613007 号:平成 20 年 6 月 13 日付厚生労働省医薬食品局長通知)を遵守して実施した。その他、非臨床試験に関して法・規制基準があるものについても遵守した。ヒトゲノム・遺伝子研究の実施にあたっては「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を、臨床研究の実施にあたっては「臨床研究に関する倫理指針」など関連する指針を遵守し、研究対象者に対する人権擁護を基本とし、インフォームドコンセント

に基づいた科学的にも倫理的にも妥当な研究の計画と実施を行った。臨床試験 (治験、医師主導臨床試験、臨床研究) は、ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」に則り、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」を遵守あるいは準拠して試験を実施した。治験の実施にあたっては、東北大学病院臨床試験推進センター (平成 24 年 4 月から旧治験センターと文部科学省 TR 拠点融合し設立) 治験審査委員会の審議承認を得る。また、同大学内に効果安全評価委員会を設置して、安全性を確保する。モニタリング、監査、データマネジメント等は、東北大学病院臨床試験推進センターの支援で行うが、一部外部 CRO (受託臨床試験機関) に委託する。浜松医科大学や東海大学で実施するにあたっては、それぞれの治験審査委員会の審議承認を得て行い、モニタリング、監査、データマネジメント等は外部 CRO に委託した。

C. 研究結果

1. 第 I 相単回投与試験 (低用量):

(1) 薬物動態

TM5509 を空腹時投与した場合、血漿中 TM5509 濃度は 1.5~6 時間で C_{max} に達し、その後、5.6~12.0 時間の生物学的半減期 (終末相) で緩徐に減少し、1mg 群においても 6 名中 4 名の投与後 48 時間で定量下限濃度 (1 ng/mL) 以上の濃度が測定された。 C_{max} および AUC は 30mg 投与まで用量に依存して上昇した。30mg 群における投与後 48 時間までの累積尿中排泄率の平均値は 0.245% であり、TM5509 未変化体の尿中排泄は僅かであった。また、線形性 (用量依存性) が観察され、30mg の AUC は $30.4 \mu g \cdot hr/mL$ であった。

(2) 薬力学

薬力学解析対象集団における PAI-活性、プラスミノゲン活性、フィブリノゲン、PIC、D-ダイマー、t-PA-PAI-1 複合体、 $\alpha 2$ -PI、FDP のいずれの項目においても TM5509 1 mg~30mg 投与による顕著な変動は認められなかった。

(3) 安全性

治験期間を通じて重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与を受けた被験者のうち、治験薬投与後に 5 例 6 件の有害事象が認められた。

有害事象の内訳は、1mg 群 1 例 1 件（蕁麻疹）、3mg 群 1 例各 1 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、10mg 群 2 例 2 件（下痢、熱感）、プラセボ群 1 例 1 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）に認められ、30mg 群には認められなかった。有害事象のうち副作用は 10mg 群 2 例各 1 件（下痢、熱感）であった。また、血圧・脈拍数および心電図に対する影響は認められなかった。以上より健康成人男子に TM5509 を 1～30mg を単回経口投与したときの安全性には問題なく、忍容性が確認された。

以上の結果を勘案した結果、ヒト血漿中濃度推移が明らかになり、30mg の 1 日 1 回投与では、サルにおける最少薬効血漿中濃度に達するものの、ヒトの血漿凝固溶解における有効濃度には到達しないことが明らかとなった。そのことから、臨床第Ⅱ相試験では、60 mg 1 日 2 回あるいは 120 mg 1 日 1 回投与を行うことを考え、その 2 倍量の 240mg までの単回投与を追加する必要があると考えられた。

2. サル 4 週間反復経口投与毒性試験（広用量）

20 mg/kg 以下の群では毒性変化は認められなかった。80 mg/kg 群では、雌雄に泥状便、雌に嘔吐が認められた。300 mg/kg 群では、雌雄各 4 例中雄 1 例及び雌 3 例が投与 16～20 日に死亡又は瀕死状態が認められた。投与期間の初期から灰白色の軟便や泥状便、嘔吐がみられ、体重が漸減した。血液学的検査において雌雄にヘマトクリット値の低下がみられ、死亡/瀕死例では、さらに赤血球数及びヘモグロビン濃度の低値傾向、網赤血球の数及び比の高値傾向が認められた。死亡/瀕死例では共通して投与 1 週の血液生化学的検査において総ビリルビンの上昇傾向がみられ、その後の検査では AST など肝臓障害を示す血液パラメータの変動が認められた。インターロイキン 6 の測定では、300 mg/kg 群の死亡/瀕死例において投与 1 週にわずかに高値となる傾向があったが、投与 2 週には減少する例もあった。瀕死時には明らかな高値が認められた。剖検において死亡/瀕死例では胆管閉塞を示唆する胆嚢の拡張（胆汁増加）、肝外胆管の拡張が認められた。病理組織学的検査において、胆嚢、肝外胆管、ファーター乳頭に至る胆道の炎症、糜爛/潰瘍、細菌感染が認められた。肝臓内の胆管系においても門脈域の炎症、胆管の壊死/再生、門脈域の肝細胞の巣状壊死、肝膿瘍が認

められた。その他、被験物質の薬理効果に関連すると考えられる変化として、300 mg/kg 群の雌雄でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。また、肝薬物代謝酵素の誘導に関連すると考えられる変化として、80 mg/kg 群の雌及び 300 mg/kg 群の雌雄に肝臓重量の高値が認められた。

TK 測定において、2 mg/kg の用量から全身暴露が認められ、20 mg/kg 以上の投与では用量比よりも低い暴露量であった。4 週間の反復投与によって、20 mg/kg 以上では初回投与よりも低い暴露量となった。全身曝露に性差は認められなかった。以上のように、80 mg/kg/day の投与において雌雄に泥状便が認められたことから、無毒量は雌雄共に 20 mg/kg/day と判断した。

3. ¹⁴C-TM5509 のサルにおける胆汁排泄代謝試験

(1) サルにおける胆汁排泄量

胆管カニューレ処置した雄性サルに ¹⁴C-TM5509 を 5 mg/kg の用量で経口投与した際、放射能は緩慢に排泄され、投与後 48 時間までの胆汁中排泄率は投与量の 44.7%、尿中排泄率は 4.7%、糞中排泄率は 7.1% であり、投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中総排泄率は 56.0% であった。投与後 48 時間までに体外へ排泄された放射能（投与量の 56.0%）の約 8 割が胆汁中へ排泄され、本薬物は胆汁排泄型と考えられた。

胆管カニューレ処置した雄性サルに ¹⁴C-TM5509 を 20 mg/kg、80 mg/kg 及び 300 mg/kg の用量で経口投与した際、投与後 48 時間までの胆汁中排泄率はそれぞれ投与量の 41.9%、43.2% 及び 41.1% であり、いずれの投与量群とも 5 mg/kg 投与群の胆汁中排泄率（投与量の 44.7%）と相違が認められなかった。従って、TM5509 を 5 mg/kg、20 mg/kg、80 mg/kg 及び 300 mg/kg の用量で経口投与した際の投与後 48 時間までの胆汁中排泄率に用量依存性は認められず、いずれの投与量群とも投与量の 40% 強が胆汁中へ排泄されることが明らかとなった。

300 mg/kg 投与群の投与後 48 時間までの胆汁中には投与量の 41.1%、尿中に 8.1%、糞中に 27.2% が排泄され、この時点のケージ洗浄液中に 1.2% が認められ、これらの合計は 77.7% であった。投与後 48 時間までに体外へ排泄された放射能（投与量の 77.7%）に、主要組織及び腸内容物中に認められた放射能の合計（投与量の 15.23

%)を加味すると、総回収率は投与量の約93%と良好な回収率であった。また、20 mg/kg、80 mg/kg及び300 mg/kg投与群の投与後48時間までの尿中排泄率(20 mg/kgが投与量の7.5%、80 mg/kgが7.0%、300 mg/kgが8.1%)及び投与後48時間の胆汁、尿及び糞中総排泄率(20 mg/kgが投与量の62.4%、80 mg/kgが65.1%、300 mg/kgが76.5%)から求めた体内残存率(20 mg/kgが投与量の約38%、80 mg/kgが約35%、300 mg/kgが約24%)を考慮すると、20 mg/kg、80 mg/kg及び300 mg/kgの消化管吸収率は概ね投与量の80%前後と推察された。

サルに¹⁴C-TM5509を単回経口投与して得られた胆汁中には、5 mg/kg投与群、20 mg/kg投与群、80 mg/kg投与群及び300 mg/kg投与群のいずれにおいても、未変化体TM5509が主成分として検出された他、投与後0~8時間において、CB05(酸化的脱塩素体とグルクロン酸抱合体の混合物)、CB06(グルクロン酸抱合体)及びCB12(環化体)が、投与後8~48時間においてCB01(酸化体のグルクロン酸抱合体、酸化体のグルクロン酸及び硫酸抱合体の混合物、酸化及び水和された代謝物、2酸化及び水和された代謝物の混合物)、CB03(2酸化及び水和された代謝物2種、4'-sulfooxy TM5509、グルクロン酸抱合体、酸化及び水和された代謝物の混合物)及びCB06がそれぞれ主代謝物として認められた。

肝臓中には未変化体TM5509が主成分の1つとして検出された他、CL04(CB01)、CL05(CB03の4種+酸化体のグルクロン酸抱合体の混合物)が主代謝物として認められた。

TM5509は構造中に水酸基を含まないため、CB06をはじめとする、いくつかのTM5509のグルクロン酸抱合体と推定された代謝物は、アシルグルクロニドとその転位体の可能性も考えられる。また、CB05aは酸化的脱塩素反応によりキノニンイミンを形成している。300 mg/kg投与群の投与後48時間における肝臓中への放射能の残存率は投与量の3.46%であった。一方、80 mg/kg投与群の投与後48時間における肝臓からの放射能の抽出率は比較的low値(71.7%)であった。アシルグルクロニドやキノニンイミンといった高い反応性が懸念される代謝物が肝臓中のタンパクと共有結合している可能性も想定されるが、肝臓からの抽出画分中にもこれらの代謝物(CL

06a、CL07)は認められていることから、これらの代謝物の共有結合と肝臓の放射能残存率との関連性は低いと考えられる。また、これらの代謝物分析結果をふまえると、投与後48時間の体内にはTM5509の他に、主として肝臓中で確認された代謝物が残存しているものと推察される。

4. PMDA相談実施(事前面談)と治験届の提出

上記の結果を踏まえて、PMDAと相談した結果、PMDA医薬品戦略相談における事前面談や対面助言の必要はなく、240 mgまでの単回投与は条件付きで可能となった。

第I相高用量単回試験のデザインの概要は、1ステップあたり8例(TM5509投与群6例、プラセボ群2例)の健康成人男性を対象とし、TM5509(60、120、180、240 mg)あるいはプラセボを空腹時に単回経口投与する。また、食事の影響を検討するため、6例の健康成人男性を対象として、TM5509(60mg)を空腹時と食後に各1回単回経口投与する。試験は無作為に割り付け、二重盲検試験として実施する。ただし、食事の影響(60 mg)のみオープン試験として実施する。各ステップにおいて安全性に問題ないこと、AUCが320 µg・hr/mLを明らかに超えると予想されないことを確認した上で、増量する。

目標被験者数は、1ステップ8例(60、120、180、240 mg)、食事の影響(60 mg)6例、合計38例で行う。

評価項目(安全性)は、・バイタルサイン(腋窩体温、坐位血圧、坐位脈拍数)、・12誘導心電図、・臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、尿検査、便検査)および・有害事象とする。

評価項目(薬物動態)は、血漿中未変化体濃度、代謝物、(240 mg投与時のみ)尿中未変化体濃度・代謝物とする。

評価項目(薬力学)は、t-PA活性、プラスミノゲン活性、フィブリノーゲン、PIC、t-PA-PAI-1複合体、D-ダイマー、α2-PI、FDPとする。

治験計画は、平成26年1月9日に浜松医科大学の治験審査委員会で承認され、1月14日にPMDAに治験計画届を行った(UMIN登録ID:000012853)。なお、平成26年5月現在、120 mgまでの被験者に対する投与が終了しているが、治験薬が関連する有害事象は発生していない。

5. その他

ラットおよびウサギの経口投与による胚・胎児発生に関する試験（ICH-Ⅲ）で、母動物に対する一般毒性学的な無毒性量を上回る生殖能および胚・胎児発生に対する毒性は認めなかった。モルモット光毒性試験で皮膚光毒性を認めなかった。

D. 考察

放射線障害は重篤な組織障害をもたらすものであり、震災後の社会的喫緊の課題でもあるが、有効な治療薬は未だ無く、世界的に治療薬の開発が切望されている。高精度放射線治療は線量集中性を向上する物理学的アプローチで治療成績を改善したが、これには限界があり、放射線照射による細胞障害、虚血、炎症、線維化などの障害を改善する生物学的アプローチ（治療薬開発）が喫緊の課題である。本研究により、放射線組織障害の治療薬のみならず、原発事故や除染作業での被曝に対する画期的な治療薬の誕生が期待できる。本研究は、震災地域の課題を震災地域のシーズで解決するという「日本再生・被災地復興」のシンボルとなるアカデミア発の医薬品開発である。

本研究では、PAI-1 阻害薬の放射線障害治療薬としての有効性を臨床試験で証明する。本研究では、H24年度（2012年度）に第Ⅰ相試験（健常人）の準備を完了し、H25、26年度（2013、14年度）には第Ⅰ相試験での安全性確認を行い、H27、28年度（2015、16年度）には、第Ⅱ相試験で TM5509 の全身照射前処置幹細胞移植に対する効果で POC（治療効果の証明）を取得する（全て医師主導治験）計画である。

平成 25 年度達成目標は、臨床第Ⅰ相試験の開始であり、①第Ⅰ相単回投与試験（30 mg まで）、②4 週間反復経口投与毒性試験（広用量）、③¹⁴C-TM5509 のサルにおける胆汁排泄代謝試験、④次ステップについての PMDA 相談実施（事前面談）を定量目標とした。

TM5509 第Ⅰ相単回投与試験は、平成 24 年度総括報告書に示したように、サルでの薬効試験と安全性試験の結果を元に、投与量 1～100 mg の単回投与を計画していた。しかし、既報告のように、PMDA 戦略相談の結果、まず第Ⅰ相単回投与試験は 30 mg 投与までを行い、その結果から次ステップとして、単回高用量試験を行うか、反復投与試験に移行するかを判断することになった。また、サル 4 週間毒性試験の追加試験とサルでの胆汁排泄試験を実施して、問題がないことを示すことが次ステップへの条件とされた。

第Ⅰ相単回投与試験（30 mg までの低用量）では、

治験期間を通じて重篤な有害事象は認められず、治験薬との関連が否定できない有害事象は、10mg 群 2 例各 1 件（下痢、熱感）であった。そのことから、健康成人男子に TM5509 を 1～30mg を単回経口投与したときの安全性には問題なく、忍容性が確認された。

また、薬物動態では、Cmax および AUC は 30mg 投与まで用量に依存して上昇し、線形性（用量依存性）が観察された。なお、30mg の AUC は $30.4 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、サルでの安全性試験から上限とした設定した $160 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ には及ばず、ヒトはサルより同投与量での AUC が低いことが推定された。また、薬力的評価では、TM5509 1 mg～30mg 投与による顕著な変動は認められなかった。それらのことから、臨床第Ⅱ相試験では、60 mg 1 日 2 回あるいは 120 mg 1 日 1 回投与を行うことを考え、その 2 倍量の 240mg までの単回投与を追加する必要があると考えられた。

サル 4 週間反復経口投与毒性試験（広用量）では、TM5509 の 2、6、20、80 及び 300 mg/kg/day で 4 週間投与を行い、安全性と薬物動態について、詳細な解析を実施した。結果は、20 mg/kg 以下の群では毒性変化は認めず、また前試験と同様に 300 mg/kg 群で死亡又は瀕死状態が認められた。それらの死亡/瀕死例では共通して、投与期間の初期から灰白色の軟便や泥状便、嘔吐がみられ、投与 1 週の血液生化学的検査において総ビリルビンの上昇傾向がみられた。また、80 mg/kg 群においても泥状便を認め、胆汁排出の障害に直接関連して投与初期から変動するパラメータは総ビリルビンであり、便の異常は胆汁の減少に伴う変化の可能性があり、投与初期から胆汁排出障害を示唆する臨床症状と考えられた。以上のことから、TM5509 の胆管障害の副作用を予測するバイオマーカーを明らかにすることとの PMDA からの要請について、投与初期のビリルビンの上昇及び便性状の変化が指標となることを回答した。

また、TK の結果は、投与 1 日では、2 及び 6 mg/kg では用量比に近い増加がみられたが、20 mg/kg 以上では用量比よりも低かったこと、さらに投与 28 日では、20 mg/kg 以上で投与 1 日に比べて低値を示したことから、血中濃度に飽和現象が見られることと代謝酵素の誘導が示唆された。

サルにおける胆汁排泄代謝試験については、本薬剤の消化管吸収率は概ね投与量の 80%前後と推察された。また、投与後 48 時間までの体外排泄の約 8 割が胆汁中への排泄であり、本薬物は胆汁排泄型と考えられた。

胆汁中および肝臓中の代謝物の測定では、未変化体 TM5509 が主成分であり、代謝物としては、4'-sulfooxy TM5509 やグルクロン酸抱合体が観察された。

E. 結論

平成25年度の達成目標である臨床第I相試験の開始に対して、計画通り、①第I相単回投与試験（低用量）、②4週間反復経口投与毒性試験（広用量）、③¹⁴C-TM5509のサルにおける胆汁排泄代謝試験、④次ステップについてのPMDAとの相談を実施し、平成25年度の達成目標は100%達成した。さらに次ステップの計画を確定し、第I相単回投与試験（高用量）を開始した。

F. 健康危険情報

健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yasui H, Suzuki Y, Brzoska T, Sano H, Suda T, Chida K, Dan T, Miyata T, Urano T. TM5275 prolongs secreted tissue plasminogen activator retention and enhances fibrinolysis on vascular endothelial cells. *Thrombosis Research* 2013; 132:100-105.
- 2) Remuzzi G, Benigni A, Finkelstein FO, Grunfeld JP, Joly D, Katz I, Liu ZH, Miyata T, Perico N, Rodriguez-Iturbe B, Antiga L, Schaefer F, Schieppati A, Schrier RW, Tonelli M. Kidney failure: aims for the next 10 years and barriers to success. *Lancet* 2013; 382: 353-362.
- 3) Miyata T, Suzuki N, van Ypersele de Strihou C. Diabetic nephropathy: Are there new and potentially promising therapies targeting oxygen biology? *Kidney Int* 2013; 84: 693-702.
- 4) Boe A, Eren M, Murphy S, Kamide1 C, Ichimura A, Terry D, McAnally D, Smith LH, Miyata T, Vaughan DE. Plasminogen activator inhibitor-1 antagonist TM5441 attenuates N ω -nitro-L-arginine methyl

-induced hypertension and vascular senescence. *Circulation* 2013; 128: 2318-2324.

- 5) Ibrahim AA, Yahata T, Onizuka M, Dan T, van Ypersele de Strihou C, Miyata T, Ando K. Inhibition of Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 Activity Enhances Rapid and Sustainable Hematopoietic Regeneration. *Stem Cells* 2014; 32: 946-958.
- 6) Miyata T, Ando T, Hiragi H, Watanabe K, Yamamoto F, Vaughan D.E, van Ypersele de Strihou C, Takeuchi M. Drug discovery and clinical trials in academia. *Nature Review Nephrology* 2014; 10: 290-6.

2. 学会発表

- 1) 宮田敏男. TR・グローバルな視点の重要性. 第56回日本腎臓学会学術総会(主催:日本腎臓学会). 2013.5.12. 東京
- 2) 宮田敏男. 大学からの新薬開発の経験: グローバルな視点の重要性. 第12回北里・ハーバードシンポジウム(主催:北里大学、ハーバード公衆衛生大学院). 2013.5.13. 東京
- 3) 宮田敏男. PAI-1分子: 新たな役割と臨床応用. 第75回日本血液学会学術集会(主催:日本血液学会). 2013.10.11. 札幌
- 4) 宮田敏男. 大学からの創薬: 現状と課題. 第52回日本薬学会東北支部大会(主催:第52回日本薬学会東北支部大会実行委員会) 2013.10.20. 仙台
- 5) 宮田敏男, 糸川昌成. アカデミア発創薬: 意義と課題. 第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会(主催:第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会 合同年会) 2013.10.26. 沖縄宮田敏男. アカデミアからの新薬開発: 意義と現状. APSJT2025WGシンポジウム(主催:日本薬剤学会). 2013.12.13. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

治験総括報告書

TM5509 第 I 相試験-健康成人男性を対象としたプラセボ対照単回経口投与試験-

自ら治験を実施する者

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

梅村 和夫

版番号: 1.0 版

作成年月日: 2014 年 1 月 22 日

1. 標題ページ

治験の標題	TM5509 第 I 相試験 -健康成人男性を対象としたプラセボ対照単回経口投与試験-
治験薬コード	TM5509
対象とした適応	健康成人男性
自ら治験を実施する者	梅村 和夫
治験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、単回投与
治験実施計画書番号	TM5509-1
開発のフェーズ	第 I 相
治験開始日	最初の被験者の組み入れ日: 2013 年 5 月 17 日
治験終了日	最後の被験者の完了日: 2013 年 10 月 9 日
自ら治験を実施する者側の署名者の氏名	梅村 和夫 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 〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1
GCP 遵守の陳述	本治験は、ヘルシンキ宣言及びその改訂版に基づく倫理的原則、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）及び被験者のプライバシー保護の要件を遵守して実施された。なお、治験に関わる全ての文書、資料は、治験実施計画書に記載されている手順に従って保管されている。
報告書の日付	2014 年 1 月 22 日

2. 概要

自ら治験を実施する者:	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
梅村 和夫	申請資料中の該当箇所	
商品名:未定	分冊番号:	
有効成分名:TM5509	ページ:	
治験の標題: TM5509 第 I 相試験-健康成人男性を対象としたプラセボ対照単回経口投与試験-		
治験責任医師名:梅村 和夫		
治験実施医療機関: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		
公表文献(引用文献):なし		
治験期間: (最初の被験者の組入れ日):2013年5月17日 (最後の被験者の完了日):2013年10月9日	開発のフェーズ:第 I 相	
<p>目的:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要目的:日本人健康成人男性を対象とし、TM5509 又はプラセボを単回経口投与(1 群 TM5509 群 6 名、プラセボ群 2 名)したときの安全性について検討した。 ・ 副次目的:日本人健康成人男性を対象とし、TM5509 又はプラセボを単回経口投与したときの薬物動態及び薬力学について検討した。 		
<p>治験方法:</p> <p>本治験は、プラセボ対照単回投与試験であり、二重盲検試験として実施した。本治験は 4 ステップからなり、1 ステップあたり 8 例(TM5509 投与群 6 例、プラセボ群 2 例)の健康成人男性を対象とし、TM5509 (1、3、10、30 mg) あるいはプラセボを空腹時に単回経口投与した。各ステップにおいて安全性に問題ないことを確認した上で次ステップへ移行し、増量した。各ステップでのスケジュールは以下の通りであった。TM5509 投与日の前日 (Day -1) に入院し、投与後 48 時間 (Day 3) まで入院とした。ただし、30 mg の投与では投与日の前々日 (Day -2) に入院し、投与前日 (Day -1) には薬力学項目のベースラインの測定をした。また、投与 7 日後 (Day 8) に事後調査を実施し、退院 (Day 3) から Day 8 まで 24 時間対応でフォローした。</p>		
被験者数:32 例 1 ステップ 8 例(計 4 ステップ) 合計 32 例		
<p>診断及び主要な組入れ基準:</p> <p>【対象の選択】</p> <p>日本人健康成人男性</p> <p>【選択基準】</p> <p>スクリーニング検査時及び入院時の確認又は測定・検査において、以下の基準を全て満たす被験者を本治験の対象とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 性別;日本人男性 2. 年齢(同意取得時);20 歳以上 45 歳未満 		

自ら治験を実施する者:	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
梅村 和夫	申請資料中の該当箇所	
商品名:未定	分冊番号:	
有効成分名:TM5509	ページ:	
3. 体重;50.0 kg 以上 85.0 kg 未満 4. BMI;18.5 以上 25.0 未満 5. 文書による同意が得られている		
【除外基準】 スクリーニング検査及び入院時の確認又は測定・検査において下記基準のいずれかに抵触する被験者は本治験の対象としなかった。		
1. 以下の既往を有する者 <ol style="list-style-type: none"> ① 肝疾患(ウイルス性肝炎、薬物性肝障害等) ② 心疾患(うっ血性心不全、狭心症、治療を要する不整脈等) ③ 呼吸器系疾患(重篤な気管支喘息、慢性気管支炎等) ④ 消化器系疾患(重篤な消化性潰瘍、逆流性食道炎、各種切除術を必要とする疾患等、なお虫垂炎、ヘルニアは除く) ⑤ 腎疾患(急性腎不全、糸球体腎炎、間質性腎炎等) ⑥ 脳血管障害(脳梗塞等) ⑦ 悪性腫瘍 		
2. 薬物アレルギー、食物アレルギーの既往及び特異体質の者		
3. スクリーニング検査前 14 日以内に、薬剤(サプリメントを含む)投与を含む治療を受けた者		
4. スクリーニング検査前 120 日以内に、他の治験又は製造販売後臨床試験において投薬を受けた者		
5. 本剤の治験において投与歴がある者		
6. スクリーニング検査前 1 年以内に 1200 mL 以上の全血採血、84 日以内に 400 mL 以上の全血採血、28 日以内に 200 mL 以上の全血採血又は 14 日以内に成分献血を実施した者		
7. 喫煙経験又はニコチン含有製剤の使用経験のある者		
8. 免疫学的検査[HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査(STS, TP 抗体)、HIV 抗原・抗体]の結果、異常が認められた者		
9. 薬物依存(尿中薬物検査で異常が認められたものを含む)、アルコール依存の者(既往を含む)		
10. 出血している者や出血の素因もしくは傾向にある者又はその既往を有する者、出血性疾患の家族歴を有する者		
11. 治験責任医師の指揮命令を受ける立場の者又は治験実施医療機関に雇用されている者		
12. 治験責任医師(又は治験分担医師)により本治験に参加に不適当と判断された者		

自ら治験を実施する者:	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
梅村 和夫	申請資料中の該当箇所	
商品名:未定	分冊番号:	
有効成分名:TM5509	ページ:	
<p>治験薬、用量及び投与方法:</p> <p>TM5509 錠 1 mg、10 mg</p> <p>投与量:1 mg、3 mg、10 mg、30 mg</p> <p>投与方法:経口投与、空腹時投与</p> <p>ロット番号:H001I</p>		
<p>観察期間:同意取得時から TM5509 投与後 8 日までとした。</p>		
<p>対照薬、用量及び投与方法:</p> <p>TM5509 錠 1 mg プラセボ、10 mg プラセボ</p> <p>投与量:被験薬と同数のプラセボ錠</p> <p>投与方法:経口投与、空腹時投与</p> <p>ロット番号:H001I</p>		
<p>評価基準:</p> <p>主要評価項目:</p> <p>安全性評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ バイタルサイン(腋窩体温、坐位血圧、坐位脈拍数) ・ 12 誘導心電図 ・ 臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、尿検査、便検査) ・ 有害事象 <p>副次評価項目:</p> <p>薬物動態評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血漿中未変化体濃度 ・ 尿中未変化体濃度(30 mg 投与時のみ) <p>薬力学評価項目:</p> <p>プラスミノゲン活性化因子阻害因子-1 (PAI-1) 活性、プラスミノゲン活性、フィブリノゲン、プラスミン-α_2 プラスミンインヒビター複合体 (PIC)、t-PA-PAI-1 複合体、D-ダイマー、α_2 プラスミンインヒビター (α_2-PI)、フィブリン分解産物 (FDP)</p> <p>探索的評価項目:</p> <p>新規 PAI-1 活性、顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF)、ユーグロブリン血餅溶解時間 (ELT)、血漿塊溶解時間 (PCLT)</p>		

自ら治験を実施する者:	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
梅村 和夫	申請資料中の該当箇所	
商品名:未定	分冊番号:	
有効成分名:TM5509	ページ:	
<p>ゲノム薬理の評価項目: チトクローム P450 薬物代謝酵素群、グルクロン酸抱合及び硫酸抱合酵素群、ABCB1 等薬物トランスポーター、PAI-1 に係わる各種遺伝子</p>		
<p>統計手法: 安全性の解析: 有害事象は MedDRA を用いてコード化し、MedDRA コードの基本語 (PT)、器官名は器官別大分類 (SOC) で扱った。有害事象については、SOC 及び PT 別に度数集計を行った。臨床検査値、バイタルサインについては各測定時点における要約統計量を算出した。 薬物動態の解析: 血漿又は尿中未変化体濃度測定値を用いて、薬物動態パラメータの算出並びに要約統計量の集計を行った。 薬力学の解析: 各評価項目について投与群ごとに各測定時点における要約統計量を算出した。</p>		
<p>症例の取り扱い: 治験薬の投与を受けた全ての被験者を対象とした</p>		
<p>《被験者の内訳》 32 例の同意を取得し、ステップ毎に実施したスクリーニング検査ならびに入院日の検査にて治験責任(分担)医師が本治験に適切と判断後、全ての被験者(1 mg 群;6 例、3 mg 群;6 例、10 mg 群;6 例、30 mg 群;6 例、プラセボ群;8 例)に治験薬が投与された。全ての被験者が治験を完了し、治験を中止した被験者はいなかった。</p> <p>《薬物動態の結果》 TM5509 を空腹時投与した場合、血漿中 TM5509 濃度は 1.5~6 時間で C_{max} に達し、その後、5.6~12.0 時間の生物学的半減期(終末相)で緩徐に減少し、1 mg 群においても 6 名中 4 名の投与後 48 時間で定量下限濃度(1 ng/mL)以上の濃度が測定された。C_{max} および AUC は 30 mg 投与まで用量に依存して上昇した。30 mg 群における投与後 48 時間までの累積尿中排泄率の平均値は 0.245%であり、TM5509 未変化体の尿中排泄は僅かであった。</p> <p>《薬力学の結果》 薬力学解析対象集団における PAI-活性、プラスミノゲン活性、フィブリノゲン、PIC、D-ダイマー、t-PA-PAI-1 複合体、α_2-PI、FDP のいずれの項目においても TM5509 1 mg~30 mg 投与による顕著な変動は認められなかった。</p>		

自ら治験を実施する者:	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
梅村 和夫	申請資料中の該当箇所	
商品名:未定	分冊番号:	
有効成分名:TM5509	ページ:	
<p>《安全性の結果》</p> <p>治験期間を通じて重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与を受けた被験者のうち、治験薬投与後に5例6件の有害事象が認められた。有害事象の内訳は、1 mg 群1例1件(蕁麻疹)、3 mg 群1例各1件(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加)、10 mg 群2例2件(下痢、熱感)、プラセボ群1例1件(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)に認められ、30 mg 群には認められなかった。有害事象のうち副作用は10 mg 群2例各1件(下痢、熱感)であった。また、血圧・脈拍数および心電図に対する影響は認められなかった。以上より健康成人男子にTM5509 1~30 mg を単回経口投与したときの安全性には問題なく、忍容性が確認された。</p>		
<p>《結論》</p> <p>健康成人男子を対象とし、TM5509 1~30 mg を単回経口投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学について検討した。</p> <p>TM5509 空腹時投与時の血漿中TM5509濃度は1.5~6時間でC_{max}に達し、その後、5.6~12.0時間の生物学的半減期で緩徐に減少し、1 mg 群においても6名中4名の投与後48時間で定量下限濃度(1 ng/mL)以上の濃度が測定された。C_{max}およびAUCは30 mg投与まで用量に依存して上昇した。30 mg群における投与後48時間までの累積尿中排泄率の平均値は0.245%であり、TM5509未変化体の尿中排泄は僅かであった。</p> <p>TM5509 1 mg~30 mg投与時に血液線溶系パラメーターの顕著な変動は認められなかった。治験薬との関連性を否定できない有害事象として、10 mgの投与で下痢1例、熱感1例が発現したが、いずれも重篤な症状ではなく無処置にて消失した。肝機能障害を疑う所見は認められなかった。発現したいずれの有害事象においても投与量の増加に伴う発現率の上昇も認められず、重篤な事象もなかったことより、TM5509の1~30 mg単回経口投与において忍容性に問題はないと考えられる。</p> <p>なお、ゲノム薬理学評価及び探索的薬理学評価の結果については、別報告を予定している。</p>		

3. 目次

1. 標題ページ	1
2. 概要	2
3. 目次	7
4. 略号および用語の定義一覧	12
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
5.3. 患者への情報及び同意	15
6. 治験責任医師及び治験管理組織	16
6.1. 実施医療機関及び自ら治験を実施する者(治験責任医師)	16
6.2. 共同研究代表者	16
6.3. 治験薬提供者	16
6.4. 効果安全性評価委員会事務局	17
6.5. 臨床検査測定機関	17
6.6. 薬物濃度測定施設	19
6.7. ゲノム薬理検査施設	19
6.8. 開発業務受託機関(CRO)	19
6.8.1. モニタリング	19
6.8.2. データマネジメント	19
6.8.3. データオペレーション	20
6.8.4. 割り付け	20
6.8.5. 統計解析	20
6.8.6. 監査	21
6.8.7. 治験の運営管理	21
6.8.8. 薬物動態解析	21
6.8.9. メディカルライティング	22
7. 緒言	23
8. 治験の目的	25
9. 治験の計画	26
9.1. 治験の全般的デザイン及び計画—記述	26
9.2. 対照群の選択を含む治験デザインについての考察	27
9.3. 治験対象集団の選択	27
9.3.1. 組み入れ基準	27
9.3.2. 除外基準	28

9.3.3.	入院時除外基準.....	29
9.3.4.	患者の治療又は評価の打ち切り.....	29
9.4.	治療法.....	30
9.4.1.	治験薬の同定.....	33
9.4.1.1.	治験薬の説明.....	33
9.4.1.2.	包装形態及び表示.....	33
9.4.1.3.	治験薬の取り扱い.....	33
9.4.1.4.	治験薬の識別不能性の確認.....	34
9.4.2.	治療群への被験者の割付け方法.....	34
9.4.3.	治験における用量の選択.....	34
9.4.4.	各被験者の用量の選択及び投与時期.....	34
9.4.5.	盲検化.....	34
9.4.6.	前治療及び併用療法.....	35
9.4.7.	治療方法の遵守.....	35
9.5.	有効性および安全性の項目.....	35
9.5.1.	有効性及び安全性の評価項目及びフローチャート.....	35
9.5.2.	測定項目の適切性.....	35
9.5.3.	有効性の主要評価項目.....	39
9.5.4.	薬物濃度の測定.....	39
9.5.4.1.	薬物動態評価項目.....	39
9.5.5.	薬力学検査.....	39
9.5.5.1.	薬力学評価項目.....	39
9.5.6.	ゲノム薬理学的探索.....	40
9.5.7.	探索的項目の検討.....	40
9.5.8.	安全性評価に関する検査・観察項目.....	40
9.5.8.1.	有害事象.....	40
9.5.8.2.	バイタルサイン.....	42
9.5.8.3.	12 誘導心電図.....	43
9.5.8.4.	臨床検査.....	43
9.5.8.5.	薬物濃度の測定.....	44
9.6.	データの品質保証.....	46
9.7.	治験実施計画書で計画された統計手法及び症例数の決定.....	46
9.7.1.	統計及び解析計画.....	46
9.7.2.	解析対象集団の定義.....	46
9.7.3.	有効性の解析.....	46
9.7.4.	安全性の解析.....	46