

9.7.4.1.	有害事象と副作用.....	47
9.7.4.2.	バイタルサイン .....	47
9.7.4.3.	12 誘導心電図.....	47
9.7.4.4.	臨床検査値.....	48
9.7.5.	薬力学評価項目の解析.....	48
9.7.6.	欠測値や外れ値の取り扱い.....	48
9.7.7.	被験者数の決定.....	48
9.8.	治験の実施又は計画された解析に関する変更.....	48
9.8.1.	治験実施計画の変更.....	48
9.8.2.	解析計画の変更.....	49
10.	治験対象被験者.....	50
10.1.	被験者の内訳.....	50
10.2.	治験実施計画書からの逸脱.....	50
11.	薬物動態、薬力学の評価.....	51
11.1.	解析したデータセット.....	51
11.2.	人口統計学的特性及び他の基準値の特性.....	51
11.3.	治療の遵守状況の測定.....	51
11.4.	薬物動態、薬力学に関する個別被験者データ.....	51
11.4.1.	薬物動態、薬力学の解析.....	51
11.4.1.1.	薬物動態の解析.....	51
11.4.1.2.	薬力学の解析.....	51
11.4.2.	統計・解析上の論点.....	52
11.4.2.1.	共変量による調整.....	52
11.4.2.2.	脱落又は欠測値の取扱い.....	52
11.4.2.3.	中間解析及びデータモニタリング.....	52
11.4.2.4.	多施設共同治験.....	52
11.4.2.5.	多重比較・多重性.....	52
11.4.2.6.	被験者の「有効性評価の部分集団」の使用.....	52
11.4.2.7.	同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験.....	52
11.4.2.8.	部分集団の検討.....	52
11.4.3.	個別反応データの作表.....	52
11.4.4.	薬剤の用量、薬物濃度及びそれらとの反応との関係.....	52
11.4.5.	薬物－薬物及び薬物－疾患の相互作用.....	52
11.4.6.	被験者ごとの表示.....	53
11.4.7.	薬物動態、薬力学の結論.....	53
12.	安全性の評価.....	54

12.1.	治験薬が投与された被験者数、期間及び用量.....	54
12.2.	有害事象.....	56
12.2.1.	有害事象の簡潔な要約.....	56
12.2.2.	有害事象の表示.....	56
12.2.3.	有害事象の分析.....	56
12.2.4.	被験者ごとの有害事象の一覧表.....	56
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.....	56
12.4.	臨床検査値の評価.....	60
12.4.1.	被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表.....	60
12.4.2.	各臨床検査項目の評価.....	60
12.4.3.	治験期間を通しての臨床検査値.....	60
12.4.4.	個々の被験者の変化.....	60
12.4.5.	個々の臨床的に重要な異常.....	60
12.5.	バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目.....	60
12.5.1.	バイタルサイン.....	60
12.6.	安全性の結論.....	60
13.	考察と全般的結論.....	62
14.	本文中には含めないが、引用する表、図及びグラフ.....	63
14.1.	人口統計学的データ.....	63
14.2.	験者背景ベースライン(被験者毎)(安全性解析対象集団).....	63
14.3.	薬物動態、薬力学データ.....	63
14.3.1.	薬物動態.....	63
14.3.2.	薬力学データ.....	63
14.3.3.	安全性データ.....	63
14.3.3.1.	有害事象の表示.....	63
14.3.3.2.	死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述.....	63
14.3.3.3.	被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表.....	63
15.	引用文献の一覧表.....	65
16.	付録.....	66
16.1.	治験に関する情報.....	66
16.1.1.	治験実施計画書及びその改訂.....	66
16.1.2.	症例記録用紙の見本(内容の異なるページのみ).....	66
16.1.3.	治験審査委員会の一覧(確認が行われた年月日、並びに委員の氏名及び職名)、患者への説明文書及び同意書の見本.....	66
16.1.4.	治験責任医師及び他の重要な治験参加者の一覧表及び説明(簡潔な(1 ページ)履歴書又は治験の実施に関連する訓練や経験についての履歴書と同等の要約を含む).....	67

16.1.5.	自ら治験を実施する者の署名.....	67
16.1.6.	複数ロットが用いられた場合には、治験に用いられたロットごとの薬剤を投与された被験者一覧表.....	67
16.1.7.	無作為化の方法及びコード(患者の識別及び割り付けられた治療).....	67
16.1.8.	監査手順に関連する資料、監査証明書(可能であれば).....	67
16.1.9.	統計手法に関する文書.....	67
16.1.10.	臨床検査に関して施設間の標準化及び品質保証を行ったのであればその方法を手順に関する文書.....	67
16.1.11.	治験に基づく公表文献.....	67
16.1.12.	総括報告書で引用された重要な公表文献.....	67
16.2.	患者データ一覧表.....	67
16.2.1.	中止症例.....	67
16.2.2.	治験実施計画書から逸脱した症例.....	68
16.2.3.	有効性の解析から除外された被験者.....	68
16.2.4.	人口統計学的データ.....	68
16.2.5.	服薬遵守及び(又は)薬物濃度データ(可能であれば) 投与状況.....	68
16.2.6.	個々の有効性反応データ.....	68
16.2.7.	被験者ごとの有害事象一覧表.....	68
16.3.	症例記録.....	68
16.3.1.	死亡、その他の重篤な有害事象及び有害事象による投与中止例の症例記録.....	68
16.3.2.	提出された他の症例記録.....	69

#### 4. 略号および用語の定義一覧

##### 1) 略号一覧

略号	略号の説明
AE	Adverse event: 有害事象
Alb	Albumin: アルブミン
Al-p	Alkaline phosphatase: アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time: 活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve: 血漿中未変化体濃度時間曲線下面積
$\alpha_2$ -PI	$\alpha_2$ plasmin inhibitor: $\alpha_2$ プラスミンインヒビター
BUN	Blood urea nitrogen: 血中尿素窒素
Ca	Calcium: カルシウム
CK	Creatin kinase: クレアチンキナーゼ
Cl	Chloride: 塩化物
CRE	Creatinine: クレアチニン
CRF	Case Report Form: 症例報告書
CRO	Contract Research Organization: 医薬品開発業務受託機関
CYP	Cytochrome P450: 薬物代謝酵素である水酸化酵素ファミリーの総称
D-ダイマー	D-dimer: D-ダイマー、フィブリン分解産物
D-Bil	Direct bilirubin: 直接ビリルビン
ELT	Euglobulin lysis time: ユーグロブリン血餅溶解時間
FDP	Fibrinogen/Fibrin degradation products: フィブリン分解産物
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor: 顆粒球コロニー形成刺激因子
GLU	Glucose: グルコース、血糖値
GCP	Good Clinical Practice: 医薬品の臨床試験の実施の基準
Hb	Hemoglobin: ヘモグロビン
Ht	Hematocrit: ヘマトクリット
IRB	Institutional Review Board: 治験審査委員会
K	Potassium: カリウム
LAP	Leucine Aminopeptidase: ロイシンアミノペプチダーゼ
LDH	Lactate dehydrogenase: 乳酸脱水素酵素
Na	Sodium: ナトリウム
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1: プラスミノゲン活性化因子阻害因子-1

略号	略号の説明
PCLT	Plasma clot lysis time: 血漿塊溶解時間
PIC	plasmin/ $\alpha_2$ plasmin inhibitor complex: プラスミン- $\alpha_2$ プラスミンインヒビター複合体
PLT	Platelat: 血小板
PT	Prothrombin time: プロトロンビン時間
RBC	Red Blood Cell, Erythrocytes: 赤血球
T-Bil	Total bilirubin: 総ビリルビン
TC	Total cholesterol: 総コレステロール
TG	Triglycerides: トリグリセリド
TP	Total protein: 総蛋白質
t-PA	tissue-plasminogen activator: 組織型プラスミノゲン活性化因子
t-PA-PAI-1 複合体	t-PA と PAI-1 の複合体
UA	Uric Acid: 尿酸
WBC	White Blood Cell, Leukocytes: 白血球
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -glutamyltranspetidase: $\gamma$ -グルタミールトランスペプチターゼ

## 2) 用語一覧

用語	用語の定義
ベースライン	1) 治験においてゼロ状態とみなされる測定値/所見 2) それらの測定値/所見が観察された時点
評価期間	規定された評価項目を観測する、治験実施計画書の目的の主な対象となる期間、通常は被験薬または対照薬(ランダム化がない場合もある)が被験者に投与される期間及び被験薬又は対照薬の投与終了後の最終観察までの期間、ベースラインの各種測定期間を含む。
治験責任医師	実施医療機関において治験の実施に関して責任を有する医師。医療機関において、治験が複数の者からなるチームにより実施される場合には、治験責任医師は当該チームの責任者となる。
スクリーニング	1) 被験者候補を探索するための過程 2) 通常「評価期間前観察期間」に行われる被験者の適格性を確認する過程
セカンドキーコード	二重盲検試験において、薬物動態、薬力学を含む各種検査結

	果に係わる盲検性を確保するため、各種測定施設等が検査結果の報告の際に、被験者番号を特定できないように置き換えた番号等
原資料	CRF 等の治験成績の元となる文書、データ及び記録(原データを含む)
治験開始(個々の被験者)	同意取得後に、被験者が最初に実施計画書に規定された評価・観察を受ける時点
被験者	治験に参加し、実薬の投与を受けるか又はその対照となる個人
中止	被験者が治験に参加したが、何らかの理由で治験を完了しなかった状態
開鍵	二重盲検試験において、割り付け内容を明らかにすること。 データベースの固定がなされた段階において、割り付け内容が割り付け責任者により関係者に開示されること。 または、緊急事態が発生した場合の緊急用キーコードの内容を明らかにすること。

## 5. 倫理

### 5.1. 治験審査委員会 (IRB)

本治験は、実施医療機関に設置された治験審査委員会にて審議され、承認後に開始した。実施機関の治験委員会一覧を付録 16.1.3 に添付した。

### 5.2. 治験の倫理的実施

本治験は、ヘルシンキ宣言(1964年)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」(平成9年3月27日厚生省令第28号)等の関連法規、本治験実施計画書を遵守して実施した。

### 5.3. 患者への情報及び同意

本治験の実施に先立ち、治験責任医師又は治験分担医師は被験者に対し、治験内容等の説明及び同意の取得を行った。

## 6. 治験責任医師及び治験管理組織

### 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)

国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院

臨床研究管理センター 探索的臨床研究部

教授、部長 梅村 和夫

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

TEL:053-435-2269 FAX:053-435-2007

[役割]

治験責任医師は改正 GCP に定められた「自ら治験を実施する者」として、実施医療機関において以下の業務を行う。

治験実施計画書の作成・改訂、同意・説明文書の作成・改訂、治験薬概要書の作成・改訂、実施医療機関の長への治験実施の申請、各種手順書(モニタリング手順書、監査手順書、治験薬管理手順書等)の作成、被験者の選定および同意の取得、治験分担医師および治験協力者の指導および監督、症例報告書の作成(記入)・修正、重篤有害事象の報告、被験者の健康被害の補償、必須文書の保存、厚生労働大臣に対する副作用報告、総括報告書の作成、その他改正 GCP に定められた業務を行うと共に、各手順書に従い各開発業務受託機関を統轄し、治験全体の進捗を管理する。

### 6.2. 共同研究代表者

国立大学法人東北大学大学院医学系研究科

附属創生応用医学研究センター

分子病態学分野 教授 宮田 敏男

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

TEL:022-717-8158

[役割]

治験実施計画書(案)および改訂案の作成支援、同意・説明文書(案)の作成支援、治験薬概要書(案)の作成および改訂案の作成、各種手順書(モニタリング手順書、監査手順書、治験薬管理手順書)の(案)の作成支援、厚生労働大臣に対する副作用報告協力、総括報告書(案)の作成支援、治験運営事務局の統括、治験中に生じた治験実施計画書の解釈上の疑義の調整、治験計画の届出・変更の届出等の取りまとめ、(必要に応じ)規制当局との折衝等を行う。

### 6.3. 治験薬提供者

株式会社レナサイエンス

責任者:森岡 幹夫

担当者:戸部 昭広



〒194-0015 東京都町田市金森東 4-9-1

TEL:042-706-0731 FAX:042-706-0732

[役割]

治験に必要な治験薬の製造を始めとする治験遂行に必要な諸業務の支援を行う。

#### 6.4. 効果安全性評価委員会事務局

NPO 法人小児がん治療開発サポート 治療開発支援センター

担当者:小池 薫

〒104-0045 東京都中央区築地 4-3-4 リッツ銀座 4B

TEL:03-6278-8362 FAX:03-6278-8363

E-mail: [dsmc@nposuccess.jp](mailto:dsmc@nposuccess.jp)

[役割]

効果安全性評価委員会の開催及び運営に係る事務的業務、審議対象となる資料等の整理、審議記録及び議事録の作成と保存を行う。

#### 6.5. 臨床検査測定機関

国立大学法人浜松医科大学附属病院 検査部

教授、部長 前川 真人

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

TEL:053-435-2788 FAX:053-435-2794

[役割]

血液学検査、血液生化学検査、血液凝固系検査、尿検査(スポット尿)、免疫学的検査の測定。

国立大学法人浜松医科大学附属病院

臨床研究管理センター 探索的臨床研究施設

教授、部長 梅村 和夫

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

TEL:053-435-2006 FAX:053-435-2007

[役割]

便潜血、尿中薬物スクリーニング検査の測定。

三菱化学メディエンス株式会社

〒108-0023 東京都港区芝浦 4-2-8

責任者:吉原 伸一

担当者:斎藤 章(浜松営業所)

TEL:053-460-1881 FAX:053-460-1885

[役割]

薬力学項目 プラスミノゲン活性、フィブリノゲン、プラスミン- $\alpha_2$  プラスミンインヒビター複合体 (PIC) 、D-ダイマー、 $\alpha_2$  プラスミンインヒビター ( $\alpha_2$ -PI)、フィブリン分解産物 (FDP) の測定

探索的項目 顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) の測定。

株式会社浜松ファーマリサーチ

責任者:高松 宏幸

〒431-2103 静岡県浜松市北区新都田 1-3-7

TEL:053-543-4543 FAX:053-543-6444

[役割]

薬力学項目 プラスミノゲン活性化因子阻害因子-1 (PAI-1) 活性、組織型プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) と PAI-1 の複合体 (t-PA-PAI-1 複合体) の測定。

国立大学法人東北大学大学院医学系研究科

附属創生応用医学研究センター

責任者:センター長 宮田 敏男

担当者:段 孝

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

TEL:022-717-8158 FAX:022-717-8159

[役割]

探索的項目 血漿塊溶解時間 (PCLT)、t-PA 活性の測定。

国立大学法人浜松医科大学薬理学講座

責任者:梅村 和夫

担当者:岩城 孝行

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

TEL:053-435-2271 FAX:053-435-2270

[役割]

探索的項目 新規 PAI-1 活性測定方法の探索的検討を行う。

## 6.6. 薬物濃度測定施設

積水メディカル株式会社

責任者:二宮 真一

担当者:奥菌 剛

〒100-0027 東京都中央区日本橋 3-13-5

TEL:03-3271-5634 FAX:03-3272-0700

[役割]

血中および尿中の薬物濃度を測定する。

## 6.7. ゲノム薬理検査施設

国立大学法人東北大学大学院薬学研究科生活習慣病治療薬学分野

責任者:教授 平澤 典保

担当者:平塚 真弘

〒980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

TEL/FAX:022-717-7049

## 6.8. 開発業務受託機関(CRO)

### 6.8.1. モニタリング

DOT インターナショナル株式会社

責任者:折戸 哲也

担当者:飯島 寛子、浅野 裕美、荒木 美峰、小野寺 恵子、倉本 あゆみ、  
中村 亜美、渡部 真也、藤田 宏介

〒104-0032 東京都中央区八丁堀 3-22-13 PMO 八丁堀

TEL:03-3523-0210 FAX:03-3523-0225

[役割]

モニタリング業務全般を行う。

### 6.8.2. データマネジメント

DOT インターナショナル株式会社

責任者:上西 達大

担当者:國府田 敦

〒104-0032 東京都中央区八丁堀 3-22-13 PMO 八丁堀

TEL:03-3523-0300 FAX:03-3523-0301

株式会社タクミインフォメーションテクノロジー

担当者:大木 弘子、酒井 理恵

〒171-0014 東京都豊島区池袋 2-40-13 デュープレックス B's

TEL : 03-5979-7381 FAX : 03-5979-7382

[役割]

症例報告書の作成、回収症例報告書の保管、データクリーニング、データ入力および症例検討等の業務を行う。

### 6.8.3. データオペレーション

DOT インターナショナル株式会社

責任者：上西 達大

担当者：國府田 敦

〒104-0032 東京都中央区八丁堀 3-22-13 PMO 八丁堀

TEL : 03-3523-0300 FAX : 03-3523-0301

株式会社タクミインフォメーションテクノロジー

担当者：石田 和也、大木 弘子

〒171-0014 東京都豊島区池袋 2-40-13 デュープレックス B's

TEL : 03-5979-7381 FAX : 03-5979-7382

[役割]

解析データセットの作成、症例検討資料の作成支援および外部データセットの授受等の業務を行う。

### 6.8.4. 割り付け

DOT インターナショナル株式会社

責任者：中田 正人

担当者：石谷 祥彦

〒104-0032 東京都中央区八丁堀 3-22-13 PMO 八丁堀

TEL : 03-3523-0300 FAX : 03-3523-0301

[役割]

被験者への治験薬の割り付けを行う。

### 6.8.5. 統計解析

DOT インターナショナル株式会社

責任者：上西 達大

担当者：國府田 敦

〒104-0032 東京都中央区八丁堀 3-22-13 PMO 八丁堀

TEL : 03-3523-0300 FAX : 03-3523-0301

株式会社タクミインフォメーションテクノロジー

担当者：石田 和也

〒171-0014 東京都豊島区池袋 2-40-13 デュープレックス B's

TEL：03-5979-7381 FAX：03-5979-7382

[役割]

治験実施計画書の作成支援（統計解析等）及び統計解析計画書の作成ならびに統計解析業務を行う。

#### 6.8.6. 監査

株式会社エスアールディ

責任者：大場 誠一

担当者：庄子 裕喜

〒104-0032 東京都中央区八丁堀 3-4-8 RBM 京橋ビル

TEL：03-5543-0297 FAX：03-5543-0184

[役割]

監査業務を行う。

#### 6.8.7. 治験の運営管理

株式会社 CTD

責任者：小林 史明

担当者：渡邊 和男

〒104-0045 東京都中央区築地 3-3-2

TEL：03-6228-4835 FAX：03-6228-4843

[役割]

治験の運営管理支援を行う。

#### 6.8.8. 薬物動態解析

株式会社イナリサーチ

責任者：佐藤 伸一

担当者：森川 裕司

〒399-4501 長野県伊那市西箕輪 2148-188

TEL：0265-72-6616 FAX：0265-72-6657

[役割]

薬物動態データの解析を行う。

#### 6.8.9. メディカルライティング

DOT インターナショナル株式会社

責任者：折戸 哲也

担当者：五月女 まゆみ、新井 智絵

〒104-0032 東京都中央区八丁堀 3-22-13 PMO 八丁堀

TEL：03-3523-0300 FAX：03-3523-0301

[役割]

治験総括報告書（案）を作成する。

## 7. 緒言

TM5509 は、東北大学が研究開発中の PAI-1 阻害薬である。

TM5509 は PAI-1 に選択的かつ特異的に結合することにより、PAI-1 と t-PA の結合を抑制し、内因性 t-PA による線維素溶解系（以下、線溶系）を亢進する作用を有する。

TM5509 は、ヒト PAI-1 の X 線結晶構造解析情報を基に、Structure-based drug design 技術により PAI-1 阻害薬のリード化合物を得、それがラット経口投与で抗血栓作用や肺線維化抑制を示した。リード化合物は、対照薬とした臨床で抗血栓薬とし最も使用されている抗血小板薬クロピドグレルと同等の確実な抗血栓作用を示すが、投与量を上げて対照薬とは異なり出血時間をほとんど延長せず、また併用により線溶療法治療薬 t-PA の用量を下げた出血を回避できることを示した<sup>1</sup>。PAI-1 阻害薬は生成した血管内の血栓のみを内因性の t-PA を介して線溶系を活性化して溶解するので、これまでの血栓形成過程を阻害する薬剤とは作用機序が異なるものと考えられた。さらに構造最適化研究を進め、それから得られた化合物群をラット及びサルの血栓モデルでスクリーニングした。次に構造最適化を進め、ラットにおいて 0.3 mg/kg の低用量の経口投与で抗血栓作用を示す化合物群に対して非 GLP 下で Ames 試験、hERG 試験を行い、ラット 2 週間反復経口投与毒性試験（非 GLP）の成績を含めて総合的に評価した結果、臨床開発候補として TM5509 が選択された。

線溶系は血管内に形成された血栓を溶解させる活性として見いだされた因子群であるが、それ以外に血管リモデリングや細胞移動においても重要な役割を演じていることが近年注目されている。骨髄環境においても幹細胞の分化・増殖・移動に線溶系が関わっていることが報告されている。例えば Heissig らは線溶系が造血再生に必須であることを報告し、抗癌剤投与後の骨髄抑制時に t-PA を投与することにより造血再生が促進されることを示した<sup>2</sup>。t-PA がプラスミン/MMP-9 を活性化し、c-Kit リガンドの切断と stroma 細胞への作用の結果、hematopoietic progenitor cells (HPC) を活性化する。一方、我々は放射線照射や抗癌剤投与後の骨髄環境において t-PA が誘導されると同時に、t-PA 活性を負に制御する PAI-1 も誘導されており、骨髄環境の線溶系を活性化するためには PAI-1 を阻害することが重要であることを見いだした。その後、我々はマウスやヒト化マウスに TM5509 など PAI-1 阻害薬を骨髄移植時に複数回投与することにより、造血の再生反応が著明に亢進することを確認した。

現状では造血幹細胞移植後血球再生に対して G-CSF が利用されているが、その効果は白血球回復が中心であり、赤血球や血小板に対する効果は認められていない。TM5509 は前臨床試験において、幹細胞そのものを増幅する効果が得られており、現状の問題点を解決することが期待される。

TM5509 は、上述の如く、造血再生の促進作用と抗血栓作用はともに PAI-1 阻害剤としての根本的な作用である内因性の線溶系活性化により生じることから、従来から知られている線溶系に作用する薬物と比べ、当疾患治療において出血性の有害事象を回避しながら骨髄での造血機能回復に寄与できると考えられた。

TM5509 は、各種薬効薬理試験において、0.3 mg/kg から線溶系の活性が認められており、マウス全身放射線照射後幹細胞移植モデルにおいては、1 mg/kg/日から白血球、血小板を有意に増加させ、総骨髄細胞数も迅速な回復をしていることを確認した。また、3 mg/kg/日から造血幹細胞の存在比率と細胞数共に有意に増加していた。それに対して 4 週間反復毒性試験では、ラットでの無毒性量 30 mg/kg/日、サルでは 20 mg/kg/日であった。認められた所見は、ラットでは、最高投与量である 100 mg/kg 投与群において貧血性の変化及び血中尿素窒素 (BUN) の変動がみられた以外、特に臨床上問題を想起させる所見はなかった。また、サルでは、300 mg/kg 投与群において雌雄共に瀕死期剖検／死亡例を認めた。その全例で、胆道系細胞の再生／壊死、膿瘍形成を伴う細胞浸潤がみられ、死因は胆管障害を原発とした肝・胆道系障害から、上行性感染によるものであることが判明した。また、その全例の瀕死期又は生前検査において、IL-6、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及び総ビリルビンの高値が見られたが、胆道系の毒性発現の予測において、これらの検査値の有用性は不明である。瀕死期の低血糖は食欲廃絶による二次的な結果と推定された。なお、サルでは明確な出血傾向は見られず、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、プロトロンビン時間 (PT) の延長も軽微であった。中間用量である 80 mg/kg/日では、軟便、嘔吐、肝細胞肥大を認めた以外、所見はいずれも軽微であった。サルの 4 週間反復投与毒性試験では、20 mg/kg/日以上で TM5509 未変化体の曝露量に依存的な増加が認められず、現時点では TM5509 未変化体の曝露量からは安全域は推測できないが、サル安全性薬理試験における単回投与時の 20 mg/kg/日以下では用量依存的な曝露量の増加が認められている。これらを基に、ヒトでの推定臨床用量は、薬効及び毒性で最も感受性が高かったサルにおける最小有効用量を基に体表面積及び体重換算におけるヒト当量を求めて、薬物代謝も考慮して 10~30 mg と考えている。

これら各種検討結果を踏まえ、将来的な広範な適応症の可能性を秘める中、我々アカデミアの立場で評価し得る適応症を考えた場合、TM5509 の投与によって臍帯血移植後の造血回復期間の短縮が実現するか否かを検討することが現実的であるとの結論に達し、これを適応症として臨床開発を開始することとした。

サルにおける TM5509 の単回投与時の TM5509 未変化体の薬物動態データから、20 mg/kg 以下では用量依存的な曝露量の増加が認められること等を踏まえて、サルの無毒性量である 20 mg/kg/日を基に体表面積換算におけるヒト当量に安全係数 10 を考慮し、30 mg までの検討を行うこととした。



## 8. 治験の目的

- ・ 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。

## 9. 治験の計画

### 9.1. 治験の全般的デザイン及び計画－記述

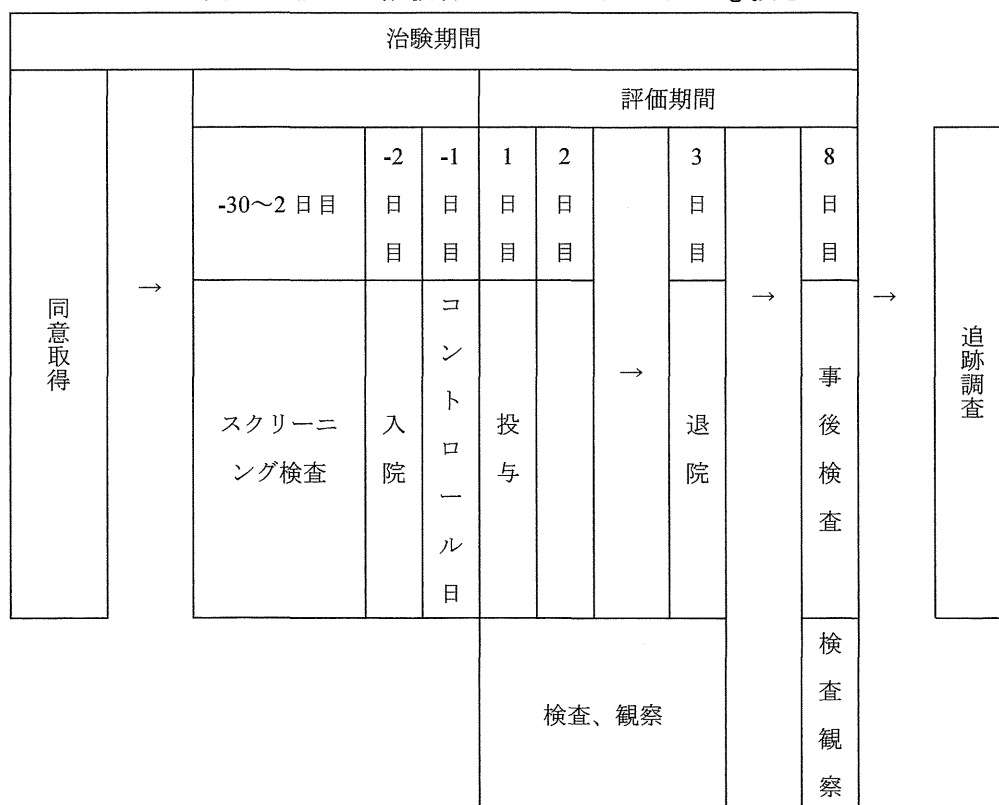
本治験は、プラセボ対照の二重盲検試験として行った。

治験責任医師又は治験分担医師は治験参加志願者に対して治験参加の同意を取得した。その後、同意の得られた治験参加志願者（被験者）に対してスクリーニング検査を実施した。治験責任医師又は治験分担医師はスクリーニング検査の結果を選択基準及び除外基準に照らし、本治験の対象として適切であることを確認した。スクリーニング検査にて適切と判断された被験者に対して、入院日（Day -1、30 mg 投与においては Day -2）の検査にて、再度対象として適切であることを確認した。適格性が確認された被験者は下記のフローチャート（表 9.1 及び表 9.2）の各治験期間に設定された検査・観察を受けた。また、必要な場合には追跡調査を受けた。

表 9.1 個々の被験者のフローチャート(1、3、10 mg)



表 9.2 個々の被験者のフローチャート(30 mg 投与)



## 9.2. 対照群の選択を含む治験デザインについての考察

TM5509 の安全性及び薬力学評価項目の変動を客観的に評価するため、プラセボを対照とする二重盲検試験とした。

## 9.3. 治験対象集団の選択

### 9.3.1. 組み入れ基準

スクリーニング検査時および入院時の確認または測定・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。

- 1) 性別  
日本人の男性
- 2) 年齢（同意取得時）  
20 歳以上 45 歳未満
- 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

#### 【設定根拠】

- 1)、2)： 安全性検討が主目的であるため。
- 1)～4)： 被験者背景が大きく異なることにより、薬物動態及び薬力学に極端な個体差を生じないようにするため。
- 5)： 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」に基づく。

#### 9.3.2. 除外基準

スクリーニング検査および入院時の確認又は測定・検査において下記の基準のいずれかに抵触する被験者は本試験の対象としなかった。

- 1) 以下の既往を有する者
  - 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、他の試験又は製造販売後臨床試験において投薬を受けた者
- 5) 本剤の試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) 試験責任医師の指揮命令を受ける立場の者又は試験実施医療機関に雇用されている者