

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

【設定根拠】

- 1)、2)、6)、9)、10)、12)： 被験者に対する安全性を確保するため。
- 3)、4)、7)： 被験者に対する安全性確保及び治験結果の評価に与える影響を極力排除するため。
- 5)： 自覚症状及び薬力学の評価に対する影響を極力排除するため。
- 8)： 治験関係者への医療事故による感染を防ぐため。
- 11)： 治験に参加しないことにより不当な不利益を受ける恐れのある者を被験者としないため。

### 9.3.3. 入院時除外基準

以下の項目はスクリーニング検査後の被験者の状況に変化がないかどうかを確認する目的で実施し、該当する者は治験に組み入れなかった。

- 1) 入院前 14 日以内に薬剤投与を含む治療を受けた者
- 2) スクリーニング検査以降、全血採血及び成分採血を実施した者
- 3) スクリーニング検査以降、喫煙をした者
- 4) 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

### 9.3.4. 患者の治療又は評価の打ち切り

被験者はいつでもいかなる理由においても治験の中止を申し出ることができ、その際理由の提示は必要なく、中止により不当な扱いや不利益を受けることはないこととした。治験責任医師も以下の項目に該当する事由、被験者の臨床状態による必要性があれば、いつでも中止することとした。治験を中止する場合、治験責任医師又は治験分担医師は速やかに被験者の安全性を確保するとともに、適切な処置を行うこととした。被験者が治験を中止する場合は、中止理由及び有害事象の有無を確認し、原資料及び症例報告書に記録することとした。また、可能な限り事後検査に予定されている検査項目を実施・評価することとした。

- 1) 被験者が選択基準あるいは除外基準を満たさない
- 2) 治験継続困難な有害事象の発現や治験責任医師等が被験者の健康を損ねる可能性があるると判断した有害事象の発現
- 3) 同意の撤回
- 4) 被験者の観察継続不能
- 5) 実施計画書からの逸脱
- 6) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の中止が必要と判断した場合

#### 9.4. 治療法

治験薬は以下の表 9.3 のとおりに投与した。投与は単回、被験者は TM5509 投与日の前日 (Day -1) に入院し、投与後 48 時間 (Day 3) まで入院した。ただし、30 mg 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行った。また、投与 7 日後 (Day 8) に事後検査を実施し、退院 (Day 3) から Day 8 までは、注意事項を伝えて、被験者からの連絡で 24 時間対応でフォローした。

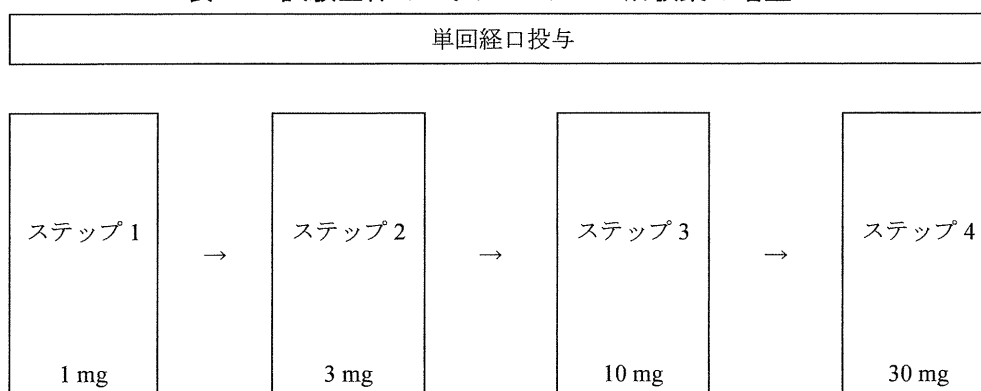
治験薬の投与は、原則として投与日の午前 9 時から各被験者順番に、水 150 mL と共に治験薬を服用させることにより行った。投与後は、被験者を 4 時間以上絶食させ、投与後 4 時間まではベッド上に座った状態で安静にさせた。各投与の実際の投与時間は原資料に記録した。治験薬は、予め各被験者に割り付けられたものを使用した。

また、試験全体のスケジュールを表 9.4 に示した。

表 9.3 ステップごとの投与量、被験者数、一人当たりの服薬錠数

用量		1 mg	3 mg	10 mg	30 mg
使用薬剤	1 mg	1 錠	3 錠	-	-
	10 mg	-	-	1 錠	3 錠
被験者数	TM5509	6 名	6 名	6 名	6 名
	プラセボ	2 名	2 名	2 名	2 名

表 9.4 試験全体のスケジュール – 治験薬の増量 –



本治験では、各用量ごとに TM5509 投与 1 名、プラセボ投与 1 名の先行群を設定し、安全性の瀬踏みを実施後、残りの被験者 (後行群) への投与を行った。

#### 【後行群への投与の手順】

- ① 治験責任医師は、各用量の先行群の事後検査までの成績から診察所見及びバイタルサイン、心電図、臨床検査値、APTT、PT、FDP、フィブリノゲン、D-ダイマーの異常変動の有無を確認した。APTT、PT、FDP、フィブリノゲン、D-ダイマーは、次の基準値を逸脱した場合を異常変動とした。

APTT：54 秒以上

PT：150%以上

FDP：7.5 µg/mL 以上

フィブリノゲン：154 mg/dL 以下、416 mg/dL 以上

D-ダイマー：1.08 µg/mL 以上

- ② 治験責任医師は、①で有害事象と異常変動「有」に該当する被験者があった場合、「後行群組み入れの可否の案」を作成し、「効果安全性評価委員会」へ諮問することとした。
- ③ 「効果安全性評価委員会」は、治験責任医師からの諮問に対し、上記基準と自らの経験に基づき検討を行い、後行群組み入れの可否についての委員間の合意を形成し、その結果を治験責任医師へ連絡することとした。

なお、有害事象のうち、以下の基準に該当する者があった場合は後行群の組み入れは行わないこととした。

- ・ 治験薬と因果関係の否定できない重篤な有害事象の発現した者（ただし、経過観察・検査のための入院、拘束期間の延長は除く）
  - ・ 総ビリルビンが 2 mg/dL を超えた者
  - ・ アルカリホスファターゼ（Al-p）、γ-グルタミールトランスペプチターゼ（γ-GTP）、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）のいずれかの値が施設基準値上限の2倍を超えた者
- ④ 治験責任医師は、「効果安全性評価委員会」からの検討結果（回答）に基づき、後行群組み入れの可否を決定し記録した。

#### 【ステップ移行の手順】

- ① 治験責任医師は、1 mg、3 mg および 10 mg 投与においては各用量の事後検査までの成績から以下の1)から3)について確認した。
- 1) 有害事象の有無、程度・重篤度
  - 2) 診察所見およびバイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査値、APTT、PT、FDP、フィブリノゲン、D-ダイマーにおける異常変動

3) 薬物濃度成績 (10 mg 投与時のみ)

- ② 治験責任医師は、①で有害事象と異常変動「有」に該当する被験者があった場合、「ステップ移行の可否の案」を作成し、「効果安全性評価委員会」へ諮問することとした。ただし、10 mg から 30 mg への移行時には、有害事象の有無に関わらず、「ステップ移行の可否の案」を作成し、「効果安全性評価委員会」へ諮問した。
- ③ 「効果安全性評価委員会」は、治験責任医師からの諮問に対し、上記基準と自らの経験に基づき検討を行い、増量の可否についての委員間の合意を形成し、その結果を治験責任医師へ連絡することとした。なお、各用量において有害事象のうち、以下の基準に該当する者があった場合は増量は行わなかった。
- ・ 事後検査までに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。(ただし、経過観察・検査のための入院、拘束期間の延長は除く)
  - ・ 肝機能検査に関し、2 名以上の被験者が以下の値を示した場合。
    - 総ビリルビンが 2 mg/dL を超えた場合
    - Al-p、 $\gamma$ -GTP、AST、ALT のいずれかの値が施設基準値の 2 倍を超えた場合
    - あるいは上記の項目につき、過半数の被験者が、「副作用の重症度分類基準」のグレード 1 となった場合
  - ・ 下記目安を参考に、当該用量で治験薬が過半数の被験者に線溶系亢進状態を引き起こしていると判断した場合。
    - 薬力学検査項目における FDP、フィブリノゲンの検査値の、治験薬投与後の値が以下の条件を全て満たした場合
    - FDP : 10  $\mu$ g/mL 以上となった場合
    - フィブリノゲン : 150 mg/dL 以下となった場合
    - 10 mg までの薬物動態成績から 30 mg 投与での血漿中未変化体濃度時間曲線下面積 (AUC) が 160  $\mu$ g  $\cdot$  hr/mL を明らかに超えると予想された場合
- ④ 治験責任医師は、「効果安全性評価委員会」からの検討結果 (回答) に基づき、増量の可否を決定し記録した。

【後行群及び次ステップへの移行が中止された場合】

治験責任医師は、後行群及び次ステップへの移行が中止された場合、次のとおり対応することとした。

① 線溶系の亢進による中止の場合

出血傾向がないかを観察、検査し、必要があればトラネキサム酸の投与を行うことと

した。

- ② 胆道系の障害が疑われる場合  
エコーにて胆道系の観察を行い、必要に応じて治療を行うこととした。
- ③ その他の場合  
被験者の状態を観察し、適切な対応を行うこととした。

#### 9.4.1. 治験薬の同定

##### 9.4.1.1. 治験薬の説明

###### 1) 被験薬

- ① コード名：TM5509
- ② 有効成分：TM5509
- ③ 一般名：未定
- ④ 剤形及び含有量：  
TM5509 錠 1 mg： TM5509 を 1 mg 含有する錠剤  
TM5509 錠 10 mg： TM5509 を 10 mg 含有する錠剤
- ⑤ ロット番号：  
TM5509 錠 1 mg、10 mg：H001I
- ⑥ 保存方法：室温保存

###### 2) 対照薬

- ① 剤形及び含有量：  
TM5509 錠 1 mg プラセボ： TM5509 を含有しない、TM5509 錠 1 mg と  
外観上識別不能な錠剤  
TM5509 錠 10 mg プラセボ： TM5509 を含有しない、TM5509 錠 10 mg と  
外観上識別不能な錠剤
- ② ロット番号：  
TM5509 錠 1 mg、10 mg：H001I
- ③ 保存方法：室温保存

##### 9.4.1.2. 包装形態及び表示

TM5509 またはプラセボは、いずれも PTP シート包装で、紙箱に入っている。

##### 9.4.1.3. 治験薬の取り扱い

治験薬提供者から提供される治験薬は、治験薬管理者が受領し、治験薬管理手順書に従って管理した。

#### 9.4.1.4. 治験薬の識別不能性の確認

割り付け責任者は割り付けに先立ち治験薬の外観上の識別不能性を確認した。

#### 9.4.2. 治療群への被験者の割付け方法

割り付け責任者は治験薬を無作為割り付けし、開鍵時までキーコードを厳封保管した。また、割り付け時に 1 例ずつ開封可能な緊急用キーコードを作成し、割付責任者がこれを保管した。「薬剤割付作業 業務手順書」は、付録 16.1.7 に添付した。

#### 9.4.3. 治験における用量の選択

##### 1) 初回投与量

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線溶系活性の促進により生じる。薬理試験成績より、ラット塩化第二鉄誘発血栓モデル、ラット深部静脈血栓モデルおよびサル伏在動脈血栓モデルの最小有効用量は 0.3 mg/kg であった。初回投与量 1 mg 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換算におけるヒト当量 (5.8 mg) に安全係数 5 を考慮し設定した。

##### 2) 最高用量

最高投与量 30 mg は、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、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 (387 mg) に安全係数 10 を考慮し設定した。

#### 9.4.4. 各被験者の用量の選択及び投与時期

現在使用されている多くの薬剤と同様に将来的には食後投与である薬剤として開発していく予定であるが、第 I 相試験では、TM5509 の薬物動態の基本的な姿を捉えることを目的とすることから、空腹時投与とした。

#### 9.4.5. 盲検化

被験者及び治験責任医師等が TM5509 又はプラセボを区別することができないよう、TM5509 錠 1 mg と TM5509 錠 1 mg プラセボ、TM5509 錠 10 mg と TM5509 錠 10 mg プラセボは、それぞれ外観上識別不能とした。

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、必要に応じて一部の検査については、セカンドキーコードを用いて、被験者番号と検体番号が連結できないよう盲検化を図った。セカンドキーコードは、各測定機関で作成され、管理された。

#### 9.4.6. 前治療及び併用療法

有害事象に対する治療を除き、治験期間中の併用治療〔治験薬以外の薬剤の使用（サプリメントを含む）、及び療法〕を禁止した。

#### 9.4.7. 治療方法の遵守

治験責任医師、治験分担医師又は治験薬管理者が被験者の服薬に立ち会い、治験薬が投与されたことを確認した。

### 9.5. 有効性及び安全性の項目

#### 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

評価スケジュールを表 9.5～表 9.6 以下に示す。

#### 9.5.2. 測定項目の適切性

TM5509 単回経口投与時の安全性を評価するため、一般的な項目としてこれまで実施された健康成人対象の試験を参考に設定した。

表 9.5 単回経口投与(1 mg、3 mg、10 mg 投与)

項目	同意取得	スクリーニング	入院日 (Day-1)				投与日 (Day1)												投与翌日 (Day2)			投与翌々日 (Day3)	事後検査日 (Day8)
							0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	9	12	24			48	168	
投与後経過時間(時間)							0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	9	12	24			48	168	
時刻(時)			13	18	22	8	9		10		11	12	13	15	17	18	21	9	13	18	9	投与 1週後	
(分)			0	0	0	40	0	30	0	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
食事			昼食	夕食	夜食	朝食抜き						昼食		夕食	朝食	昼食	夕食	朝食	朝食抜き				
同意取得	○																						
投与							◎																
診察		○	○			○			○		○	○	○		○			○			○	○	
身長、体重		○																					
バイタル検査	血圧、脈拍、体温	○	○			○			○				○		○			○			○	○	
心電図	12誘導心電図	○	○			○					○							○			○	○	
採血 (採尿)	臨床検査	○	○															○			○	○	
	薬物動態(血中)					○		○	○	○	○	○	○	○		○		○			○		
	薬力学					○					○		○	○				○			○		
	ゲノム薬理											○											
採便	便潜血				○ <sup>※1</sup>															○ <sup>※2</sup>			

※1:入院2日前の9:00から投与前までの便で検査をした  
 ※2:投与日の夕食後から退院日の21:00の便で検査をした



表 9.6 単回経口投与(30 mg 投与)

項目		同意取得	スクリーニング	入院日 (Day-2)			投与前日 (Day-1)										
							-24	-23	-22	-21	-20	-18	-16	-15	-11		
投与後経過時間(時間)																	
時刻(時)				13	18	8	9			10	11	12	13	15	17	18	22
(分)				0	0	40	0	20	40	0	0	0	0	0	0	0	0
食事				昼食	夕食		朝食						昼食			夕食	夜食
同意取得		○															
投与																	
診察			○	○		○						○		○			
身長、体重			○														
バイタル検査	血圧、脈拍、体温		○	○		○				○			○		○		
心電図	12誘導心電図		○	○		○											
採血 (採尿)	臨床検査		○	○													
	薬力学					○					○		○	○			
採便	便潜血			○ <sup>※1</sup>													

※1：入院2日前の9:00から投与前までの便で検査をした

表 9.6 単回経口投与(30 mg 投与)

項目		投与日 (Day1)											投与翌日 (Day2)			投与翌々日 (Day3)	事後検査日 (Day8)		
投与後経過時間(時間)			0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	9	12	24			48	168	
時刻(時)		8	9		10		11	12	13	15	17	18	21	9	13	18	9	投与1週後	
(分)		20	0	30	0	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
食事			朝食抜き						昼食				夕食		朝食	昼食	夕食	朝食	朝食抜き
投与			◎																
診察		○			○		○	○	○					○				○	○
バイタル検査	血圧、脈拍、体温	○			○				○					○				○	○
心電図	12誘導心電図	○					○							○				○	○
採血 (採尿)	臨床検査													○				○	○
	薬物動態(血中)	○		○	○	○	○	○	○	○			○	○				○	
	薬力学	○					○		○	○				○				○	
	ゲノム薬理							○											
採便	便潜血													○※2					
採尿	薬物動態(尿中)	○	→											→	→				

※2：投与日の夕食後から退院日の21:00の便で検査をした

### 9.5.3. 有効性の主要評価項目

本治験では有効性の主要評価項目を設定していない。

### 9.5.4. 薬物濃度の測定

#### 9.5.4.1. 薬物動態評価項目

- ・ 血漿中未変化体濃度
- ・ 尿中未変化体濃度 (30 mg 投与時のみ)

### 9.5.5. 薬力学検査

#### 9.5.5.1. 薬力学評価項目

TM5509 の作用中心である線溶系活性の変動について検討するため、各用量において以下の項目を設定した。線溶系のマーカーの多くは日内変動するため、特に 30 mg においては Day -1 から Day 1 にかけての 24 時間に各被験者のベースラインとなる各検査項目の基本的変動について検討した。なお、30 mg 投与での薬力学の検討については、その時点までに判明している各検査成績から測定の要否、時点の設定等を見直し、被験者の負担が増加しない範囲において治験責任医師の判断で変更できるものとした。

- ・ 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
- ・  $\alpha_2$ -PI
- ・ FDP

[設定時間] (1 mg, 3 mg, 10 mg)

評価時点	設定時間
Day 1～Day 3	0 (投与前 20 分)、投与後 2, 4, 6, 24, 48 時間

[設定時間] (30 mg)

評価時点	設定時間
Day -1	0 (Day 1 の投与前と同時刻)、Day 1 の投与相当時刻後 2, 4, 6 時間
Day 1～Day 3	0 (投与前 20 分)、投与後 2, 4, 6, 24, 48 時間

### 9.5.6. ゲノム薬理学的探索

TM5509 の薬物動態や線溶系活性の変動に対する遺伝的な因子を特定するため、以下の項目を設定した。

- 1) ゲノム薬理学評価のための解析遺伝子群
  - ・ 薬物動態の制御調節に関連遺伝子
    - チトクローム P450 (CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 など) の第 I 相代謝酵素
    - UDP-グルクロン酸抱合、硫酸抱合酵素の第 II 相代謝酵素
    - ABCB1 の薬物トランスポーター
  - ・ 線溶系活性に関連する遺伝子
    - PAI (Plasminogen Activator Inhibitor) -1
- 2) 1)の遺伝子群に関して、末梢血よりゲノム DNA を抽出し、ダイレクトシーケンシング法、DNA チップ法および次世代シーケンサー法等を適宜使用し、各遺伝子のエキソン、イントロン及びプロモーター領域の遺伝子多型を同定することとした。得られた試料の解析は東北大学大学院薬学研究科生活習慣病治療薬学分野で実施することとした。

### 9.5.7. 探索的項目の検討

薬力学検査の設定時点に合わせて、新規 PAI-1 活性測定方法の探索的検討を行うこととした。

#### G-CSF、ELT、PCLT、t-PA 活性

薬力学的検査に併行して採血を行い測定 (G-CSF のみ投与前、投与後 1 時間、退院時の 3 時点のみ採血を行うこととした)。

### 9.5.8. 安全性評価に関する検査・観察項目

安全性評価は、有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査にて行った。

#### 9.5.8.1. 有害事象

##### 1) 有害事象 (AE) の定義

有害事象 (AE) とは、治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事をいう。

治験薬投与後、原則として、事後検査結果を検討し当該被験者の安全性に問題ないと判定されるまでに発現した有害事象について、事象名、事象発現日時、事象終了日時、程度、重篤度、処置 (治験薬の投与及びその他の処置)、転帰、転帰確認日時、治験薬との関連性及び関連性判定理由について症例報告書に記載することとした。

有害事象の事象名は、徴候又は症状から診断名が特定される場合、診断名を個々の徴候

及び症状に優先して記録することとした。

また、治験責任医師等は、安全性評価項目に記載された、バイタルサイン、心電図、臨床検査値についてベースラインからの変動を評価し、その変動が臨床的な意義を有するかどうかを判定した。臨床的な意義があると判定された異常変動を有害事象とすることとした。ただし、異常変動が既に有害事象として挙げられている症状・徴候と関連する場合には、別の有害事象として取り上げる必要はないこととした。

有害事象発現時に治験責任医師がとる必要がある対応として、被験者の安全性の確保を図るため、臨床上問題となる全ての有害事象に対して、適切な措置を講じた。

## 2) 重篤な有害事象 (SAE) の定義

重篤な有害事象とは、投与量を問わず発現した好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものを示す。

- ・ 死に至るもの
- ・ 生命を脅かすもの（その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっとも重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。）
- ・ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ・ 先天異常を来すもの
- ・ 入院又は入院期間の延長が必要となるもの（有害事象が原因の治療／観察／検査のための入院は重篤とみなす）
- ・ その他の医学的に重要な事象

## 3) 治験薬との関連性判定基準

表 9.7 の定義に従い、「否定できる」又は「関連あり」のいずれかに分類した。「関連あり」と判断された有害事象を副作用とした。

表 9.7 治験薬との関連性判定基準

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的關係から因果關係がありそうにないと思われる場合や、他の薬剤や合併症・基礎疾患等により治験薬との関連性を否定できる場合
関連あり	「否定できる」との範疇に入らなかったもの全て

## 4) 有害事象の程度判定基準

有害事象の程度は、平成4年6月29日薬安第80号添付「医薬品等の副作用の重篤度分

類基準について」(治験実施計画書付録5. 副作用の重篤度分類基準参照)のグレードを参考に判定した。この基準に規定されていない項目については、下記に従って判定し症例報告書に記載した。

- ・ 軽 度：日常の活動に支障がないもの
- ・ 中等度：日常の活動に支障があるもの
- ・ 重 度：日常の活動が不可能になるもの

#### 5) 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象がみられた場合、治験責任医師又は治験分担医師は、当該被験者に対して、有害事象の治療等の必要な処置を講ずるとともに、別途作成した「安全性情報の管理に関する手順書」に従い報告書を作成し、速やかに医療機関の長及び治験薬提供者に報告しなければならないとした。更に、治験責任医師は厚生労働大臣へ報告する必要があるかどうかを検討し、必要があると判断したものについては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告しなければならないとした。

治験責任医師から重篤な有害事象の報告を受けた医療機関の長は治験審査委員会へ報告し、治験審査委員会の意見に基づき治験の継続について治験責任医師へ指示しなければならないとした。

#### 9.5.8.2. バイタルサイン

治験責任医師、治験分担医師あるいは治験協力者が下記の時間に被験者のバイタルサイン(腋窩体温、坐位血圧、坐位脈拍数)を測定し、実施日時と測定結果を症例報告書に記載した。

[設定時間] (1 mg, 3 mg, 10 mg)

評価時点	設定時間
スクリーニング	スクリーニング検査時
入院日	入院時
Day 1～Day 3	投与前、投与後 1, 4, 8, 24, 48 時間
事後検査	事後検査

[設定時間] (30 mg)

評価時点	設定時間
スクリーニング	スクリーニング検査時
入院日、Day -1	入院時、 Day 1 投与-24, -23, -20, -16 時間
Day 1～Day 3	投与前、投与後 1, 4, 8, 24, 48 時間
事後検査	事後検査

### 9.5.8.3. 12 誘導心電図

治験責任医師、治験分担医師あるいは治験協力者が下記の時間に被験者の 12 誘導心電図を測定し、実施日時と測定結果を症例報告書に記載した。

[設定時間] (1 mg, 3 mg, 10 mg)

評価時点	設定時間
スクリーニング	スクリーニング検査時
入院日	入院時
Day 1～Day 3	投与前、投与後 2, 24, 48 時間
事後検査	事後検査

[設定時間] (30 mg)

評価時点	設定時間
スクリーニング	スクリーニング検査時
入院日、Day -1	入院時、 Day 1 投与-24 時間
Day 1～Day 3	Day 1 投与前、投与後 2, 24, 48 時間
事後検査	事後検査

### 9.5.8.4. 臨床検査

治験責任医師、治験分担医師あるいは治験協力者が下記の時間に被験者より血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び便検査のための試料採取を行った。得られた試料の測定は臨床検査機関にて実施した。各検査の検体採取時刻、蓄尿については開始、終了時刻を症例報告書に記載した。

[検査項目]

血液学的検査	白血球 (WBC)、赤血球 (RBC)、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット (Ht)、血小板 (PLT)、白血球分画 (NEUTRO、EOSINO、BASO、MONO、LYMPHO)
血液生化学的検査	総蛋白質 (TP)、アルブミン (Alb)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、AST、ALT、Al-p、ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP)、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン(T-Bil)、直接ビリルビン (D-Bil)、血糖値 (GLU)、BUN、クレアチニン(CRE)、尿酸 (UA)、総コレステロール (TC)、トリグリセリド (TG)、クレアチンキナーゼ (CK)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩化物 (Cl)、カルシウム (Ca)、CRP
血液凝固系検査	APTT、PT、フィブリノゲン ただし、フィブリノゲンはスクリーニング検査時のみ
尿検査	比重、pH、蛋白、糖定性、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血、沈渣 (必要に応じて実施)
便検査	便潜血

[設定時間] (血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、尿検査に共通)

評価時点	設定時間
スクリーニング	スクリーニング検査時
入院日	入院時
Day 1～Day 3	投与後 24, 48 時間
事後検査	事後検査

[設定時間] (便潜血)

評価時点	設定時間
投与前	入院日
Day 2	投与後 24 時間

・免疫学的検査、尿中薬物検査

スクリーニング検査時にもみ、HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査 (STS、TP 抗体)、HIV 抗原・抗体、尿中薬物の検査を行った。尿中薬物の対象とするものは以下のものとした。

フェンシクリジン酸、ベンゾジアゼピン類、コカイン系麻薬、覚せい剤、大麻、モルヒネ系麻薬、バルビツール酸類、三環系抗うつ剤

#### 9.5.8.5. 薬物濃度の測定

健康成人に治験薬を単回経口投与したときの薬物動態を評価することを目的として血漿中及び尿中未変化体濃度を測定した。

採血及び蓄尿は下記に従って行った。薬物濃度測定施設は、薬物濃度測定施設にて別途作成される測定計画書に従い測定を行った。治験薬が投与された被験者から採取された試料は中止例であっても全て未変化体濃度を測定した。開鍵までの測定報告書、及び血漿あるいは尿中未変化体濃度測定値の電子ファイルは盲検性を確保した状態にしたうえで、薬物濃度測定施設から治験責任医師が入手した。その際、授受の記録を作成した。

#### 1) 血漿中未変化体濃度

##### ① 血漿中未変化体濃度測定用採血時期

Day 1 : 投与前、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間

採血時点は、その時点までに得られた血漿中濃度測定結果に基づき、採血量、採血回数、被験者拘束時間において、当初計画に対して被験者の負担を増加させない範囲で、治験責任医師の裁量で変更を行うことができるものとした。但し、変更を行った場合は、その内容と理由を文書に記録することとした。



- ② 血漿として 2.0 mL 以上を得るために、前腕又は肘窩の皮下静脈より血液 5 mL を、抗凝固剤としてヘパリンナトリウムを含む採血管で採取した。正確な採血時刻を CRF に記載した。採血後速やかに血液試料を氷冷し、採血後 30 分以内に遠心分離 (4°C、10 分間、1500 g) した。得られた血漿 (2.0 mL 以上) を 2 つのポリプロピレンチューブに等量を分注し (1 つはバックアップ用)、測定まで冷凍保存 (-20°C 以下) した。
- ③ 未変化体濃度測定用の血漿資料はドライアイス冷却下で凍結した状態で、薬物濃度測定機関へ送付した。
- ④ 血漿中未変化体濃度測定は薬物濃度測定施設において HPLC/MS/MS 法を用いて TM5509 を投与された被験者の検体についてのみ実施した。測定結果は、セカンドキーコードを用いて、被験者番号と検体番号が連結出来ないよう盲検化され、報告された。セカンドキーコードは、各測定機関で作成され、管理された。
- ⑤ 血漿中代謝物探索  
未変化体の測定が終了した後に残存する血漿試料を用いて代謝物の検討ができることとした。この検討の手順等の詳細については、浜松医科大学および代謝物検討を行う東北大学創生応用医学研究センターで別途取り決めることとし、代謝物検討は本治療とは独立した試験として実施し、実施した場合は別報告書とした。

## 2) 尿中未変化体濃度

- ① 30 mg 投与時のみ実施した。  
尿中未変化体濃度測定用蓄尿期間  
Day 1 の投与前、投与後 0-4, 4-12, 12-24, 24-48 時間
- ② 採尿に際し、エタノール：尿の比率が 1:2 となるようエタノールを添加した。
- ③ 採取された尿は冷所で保存しながら蓄尿を実施し、各蓄尿期間終了時点において正確な蓄尿期間及び尿量 (蓄尿期間中に尿検査用に採取した分も含める) を症例報告書に記載した。各蓄尿終了後穏やかによく混和し、速やかに 2 つのポリプロピレンチューブに各 2 mL 分注し (1 つはバックアップ用)、測定まで冷凍保存 (-20°C 以下) した。また、代謝物探索用に、尿中濃度測定用試料とは別に各蓄尿終了後 2 つのポリプロピレンチューブに各 10 mL 分注し、冷凍保存 (-20°C 以下) した。
- ④ 未変化体濃度測定用の尿試料はドライアイス冷却下、薬物濃度測定機関へ送付した。
- ⑤ 尿中未変化体濃度測定は薬物濃度測定施設において HPLC/MS/MS 法を用いて TM5509 を投与された被験者の検体についてのみ実施した。測定結果は、セカンドキーコードを用いて、被験者番号と検体番号が連結出来ないよう盲検化され、報告された。セカンドキーコードは、各測定機関で作成され、管理された。
- ⑥ 尿中代謝物探索  
尿中未変化体濃度測定とは別に採取した尿試料を代謝物の検討に使用できることとした。この検討の手順等の詳細については、浜松医科大学および代謝物検討を行う東

北大学創生応用医学研究センターで別途取り決めることとし、代謝物検討は本治験とは独立した試験として実施し、実施した場合は別報告書とした。

## 9.6. データの品質保証

治験責任医師は、治験調整医師を通じモニタリング及び監査を CRO に業務委託した。また、治験責任医師は、モニタリング・監査に関する手順書を作成し、当該手順書に従ってモニタリング・監査を実施させた。監査手順に関する資料、監査証明書を付録 16.1.8 に添付した。

## 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

### 9.7.1. 統計及び解析計画

全ての統計解析及び要約は、統計解析計画書（付録 16.1.9）に従って実施した。

### 9.7.2. 解析対象集団の定義

下記の通り症例の取り扱いを規定した。

#### 1) 同意取得症例

本治験への参加の同意が得られた全ての被験者を同意取得症例とした。

#### 2) 有効性解析対象集団

本治験では該当する集団は存在しない。

#### 3) 安全性解析対象集団

同意取得症例のうち治験薬を投与した全症例を安全性解析対象集団とした。

#### 4) 薬力学解析対象集団

同意を取得し、治験薬を投与した被験者のうち、薬力学の項目が治験薬投与後 1 時点以上で測定された被験者を薬力学対象集団とした。

### 9.7.3. 有効性の解析

解析評価項目なし。

### 9.7.4. 安全性の解析

解析対象は、全て安全性解析対象集団を用いた。

#### 9.7.4.1. 有害事象と副作用

##### 1) 解析方法

- ・ 有害事象名は 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。
- ・ 治験薬投与開始以降に発現した事象を有害事象として扱った。有害事象のうち、治験薬との関連性が「関連あり」と判断されたものを副作用として扱った。
- ・ 有害事象及び副作用の要約の集計における例数のカウント方法を以下のように定義した。
  - ① 程度については、同一被験者において同一の事象が複数発現された場合には、程度の最も重いものを採用した上で1例とカウントした。
  - ② 治験薬との因果関係については、同一被験者において同一の事象が複数発現された場合には、1件でも「関連あり」があれば「関連あり」とした上で1例とカウントした。
- ・ PT 別の発現例数をカウントする際、同一被験者で PT の異なる有害事象が発現した場合は、それぞれの PT で1例とカウントした。
- ・ SOC 別発現例数をカウントする際、同一被験者で同一 SOC の異なる有害事象が発現した場合は、当該 SOC において1例とカウントした。
- ・ 程度別による集計においては、同一被験者に同一の有害事象が複数ある場合、程度の最も重いものを採用した上で1例とカウントした。
- ・ 全ての有害事象・副作用について、SOC 及び PT 別、程度別に発現例数の頻度集計及び解析対象症例数に対する発現割合、並びに発現件数の頻度集計を行った。
  - ① 全ての有害事象
  - ② 程度 (軽度、中等度、重度)
  - ③ 治験薬との関連性 (否定できる、関連あり)
  - ④ 死亡症例
  - ⑤ 重篤な有害事象
  - ⑥ 投与中止に至った有害事象

#### 9.7.4.2. バイタルサイン

##### 1) 解析項目

腋窩体温、坐位血圧、坐位脈拍数

上記解析項目について、各測定時点における要約統計量を求めた。

#### 9.7.4.3. 12 誘導心電図

各測定時点における 12 誘導心電図の判定、および異常変動の有無について、一覧表を作

成した。

#### 9.7.4.4. 臨床検査値

- ・ 解析項目の連続値について、各測定時点における要約統計量を求めた。
- ・ 解析項目のカテゴリ値について、各測定時点における頻度及び解析対象被験者数に対する割合を求めた。

#### 9.7.5. 薬力学評価項目の解析

##### 1) 解析対象

薬力学解析対象集団

##### 2) 解析項目

- ・ 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
- ・  $\alpha_2$ -PI
- ・ FDP

上記解析項目について、投与群ごとに各測定時点における要約統計量を求めた。また、30 mg を投与された被験者においては、前日のコントロールとの比較を行った。

#### 9.7.6. 欠測値や外れ値の取り扱い

欠測値、外れ値及び解析上の時期の最終的な取扱いは、必要に応じて医学専門家の意見・助言を参考にしてデータ固定前に決定した。解析除外例又は除外値については、個別値の一覧表には掲載するが、要約統計量等の集計からは除外した。

#### 9.7.7. 被験者数の決定

被験者数は、1 ステップ 8 例とし、計 4 ステップ行うことで、合計 32 例とした。なお、被験者数は、統計学的考察に基づくものではなく、実施可能性及びこれまで実施されてきた単回経口試験を考慮して設定した。

### 9.8. 治験の実施又は計画された解析に関する変更

#### 9.8.1. 治験実施計画の変更

治験実施計画書の初版は 2013 年 3 月 1 日に作成され（第 1.0 版）、2013 年 4 月 15 日