

(第 1.1 版) 、2013 年 5 月 20 日 (第 1.2 版) 、2013 年 6 月 28 日 (第 1.3 版) 、2013 年 9 月 20 日に改訂された (第 1.4 版)。

9.8.2. 解析計画の変更

本治験の解析計画書は、2013 年 10 月 29 日に作成された (1.0 版)。

10. 治験対象被験者

10.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を図 10.1 に示す。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。

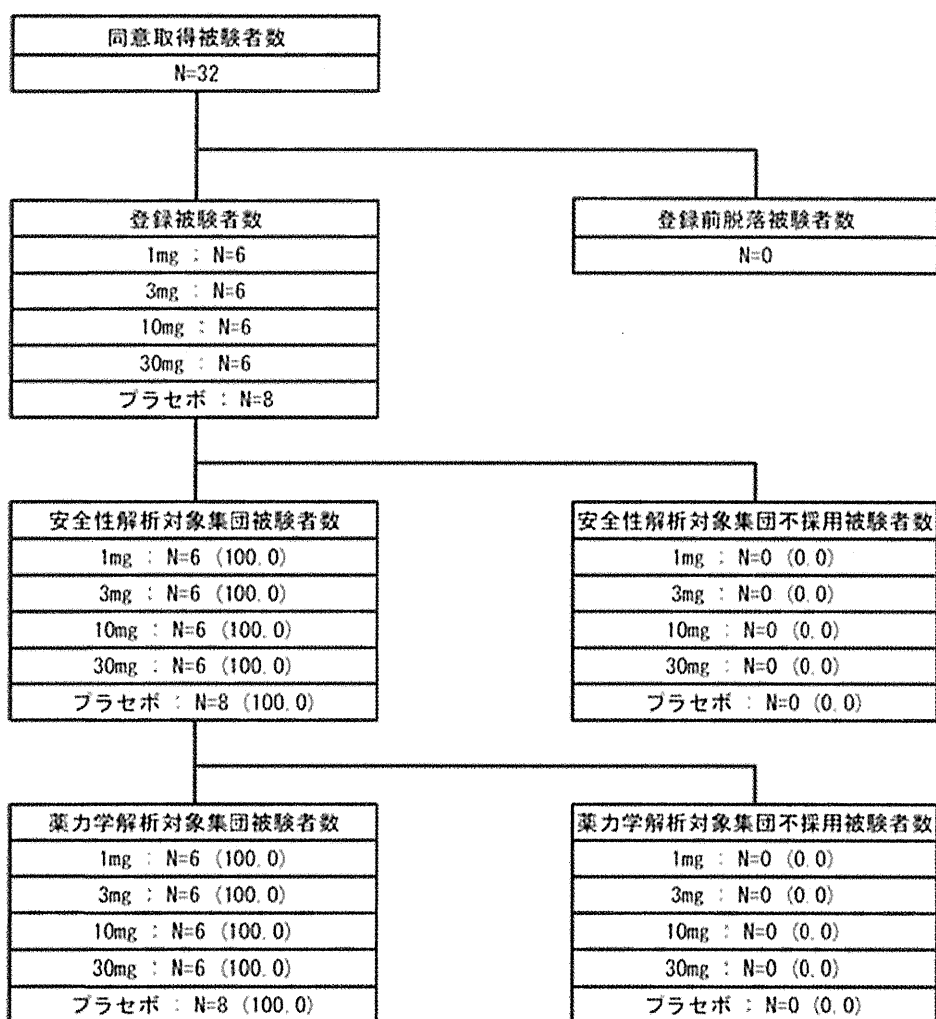


図 10.1 被験者の内訳

10.2. 治験実施計画書からの逸脱

治験薬を投与された被験者において GCP 違反ならびに治験実施計画書からの逸脱はなかった。

11. 薬物動態、薬力学の評価

11.1. 解析したデータセット

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解析対象集団とし、血漿中未変化体濃度もしくは尿中未変化体濃度が測定された被験者を薬物動態解析対象集団とした。薬物動態解析対象集団は 24 例 (1 mg 群 6 例、3 mg 群 6 例、10 mg 群 6 例、30 mg 群 6 例)、薬力学解析対象集団は 32 例 (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) であった。

11.2. 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団を対象として、人口統計学的特性及び他の基準値の特性を一覧にまとめた (表 12.2)。

11.3. 治療の遵守状況の測定

全ての被験者において、治験薬が治験実施計画書に従って適切に投与されたことをモニタリングで確認した。

11.4. 薬物動態、薬力学に関する個別被験者データ

11.4.1. 薬物動態、薬力学の解析

11.4.1.1. 薬物動態の解析

薬物動態の解析結果を 14.3.1 に示す。血漿中 TM5509 濃度は、1 mg 群～30 mg 群において投与後 1.5～6 時間で C_{max} に達した。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、Step1 (1 mg) 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。CL/F は 0.678～2.05 L/h となり、 T_{max} と共に投与量の増加に伴う変動は認められなかった。用量依存性を検討した結果、投与量で補正した C_{max} 及び AUC_{0-last} の対数値の、平均値の差の 90%信頼区間はいずれも判定基準を満たさなかった。しかしその差は僅かであり、一方、 C_{max} 及び AUC_{0-last} と投与量との直線回帰の結果、回帰式の切片の 95%信頼区間はいずれのパラメータもゼロを挟んだことから、原点を通る線形関係が認められると判断した。30 mg 群で TM5509 投与後 48 時間までの投与量に対する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。

11.4.1.2. 薬力学の解析

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 の測定時点毎の平均値の推移を 14.3.2 に、実測値の要約統計量を 14.3.2 に示す。また、日内変動の影響を考慮するために 30 mg 群においては、Day -1 から Day 1 にかけて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結果、いずれの項目においても TM5509 投与による顕著な変動は認められな

かった。

11.4.2. 統計・解析上の論点

11.4.2.1. 共変量による調整

薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団における、共変量の調整は実施していない。

11.4.2.2. 脱落又は欠測値の取扱い

脱落、欠測値はなかった。

11.4.2.3. 中間解析及びデータモニタリング

本治験では実施しなかった。

11.4.2.4. 多施設共同治験

該当せず。

11.4.2.5. 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。

11.4.2.6. 被験者の「有効性評価の部分集団」の使用

該当せず。

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

該当せず。

11.4.2.8. 部分集団の検討

該当せず。

11.4.3. 個別反応データの作表

該当せず。

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

14.4.1.1 参照。

11.4.5. 薬物－薬物及び薬物－疾患の相互作用

本治験では実施しなかった。

11.4.6. 被験者ごとの表示

薬物個々の薬物動態の解析結果を 14.3.1 に、薬力学データを 14.3.2 に示す。

11.4.7. 薬物動態、薬力学の結論

薬物動態の解析結果を付録 16.2.5 に示す。

TM5509 を空腹時単回投与した場合、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。

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 の測定時点毎の平均値の推移を 14.3.2 に示す。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。

12. 安全性の評価

12.1. 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

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した全ての被験者（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）に治験薬が単回投与された。また、治験薬が投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とし、被験薬が投与された全ての被験者を薬物動態解析対象集団ならびに薬力学解析対象集団とした（図 10.1）（表 12.1）。

治験薬が投与された被験者について被験者背景をまとめ、表 12.2 に示した。安全性解析対象集団における同意取得時の年齢、身長、体重、BMI、既往症、合併症を因子として投与群別に集計し、データの性質に応じた検定（Kruskal-Wallis 検定、Fisher の正確検定）を用い、投与群間の不均衡について有意水準両側 15%を目安として検討した。その結果、いずれの投与群においても偏りは認められなかった。付録 16.2.4 に被験者データの一覧を添付した。

表 12.1 解析集団の内訳

内訳	1mg n (%)	3mg n (%)	10mg n (%)	30mg n (%)	プラセボ n (%)	合計 n (%)
同意取得被験者数	-	-	-	-	-	32
投与に至らなかった被験者数	-	-	-	-	-	0
安全性解析対象集団						
採用	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)
不採用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物動態解析対象集団						
採用	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	—	24 (100.0)
不採用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)
薬力学解析対象集団						
採用	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)
不採用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 12.2 被験者背景ベースライン(安全性解析対象集団)

因子	1mg N = 6	3mg N = 6	10mg N = 6	30mg N = 6	プラセボ N = 8	p 値
同意取得時の年齢 - 歳						
被験者数	6	6	6	6	8	
平均値	32.7	30.8	26.2	25.7	31.5	
標準偏差	9.37	9.87	7.52	5.16	7.62	4.1
中央値、最小値、最大値	34.0、21、42	25.5、23、44	23.5、21、41	24.5、20、34	32.0、22、41	0.396
身長 - cm						
被験者数	6	6	6	6	8	
平均値	168.08	172.22	171.10	169.65	171.08	
標準偏差	5.102	6.333	4.663	4.355	4.238	2.2
中央値、最小値、最大値	166.85、162.0、175.4	171.05、163.2、180.6	170.20、166.0、179.5	170.10、164.4、174.8	170.35、165.7、177.9	0.700
BMI						
被験者数	6	6	6	6	8	
平均値	21.33	20.68	20.95	21.10	21.54	
標準偏差	2.452	1.025	1.065	1.826	1.306	1.3
中央値、最小値、最大値	20.40、18.8、24.5	20.70、19.5、22.4	20.95、19.4、22.2	21.20、18.9、23.2	22.00、19.1、23.1	0.864
体重 - kg						
被験者数	6	6	6	6	8	
平均値	60.33	61.42	61.43	60.83	63.09	
標準偏差	7.440	4.412	6.004	6.887	6.087	1.3
中央値、最小値、最大値	59.00、53.1、73.2	63.25、55.9、65.4	61.50、53.4、71.5	58.55、52.8、70.9	63.20、54.3、72.1	0.855
既往症 n(%)						
なし	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)	-
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
合併症 n(%)						
なし	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)	-
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

同意取得時の年齢、身長、体重、BMI は Kruskal-Wallis 検定、既往症、合併症は Fisher の直接検定を用いた。

12.2. 有害事象

12.2.1. 有害事象の簡潔な要約

本治験における有害事象の要約を表 12.3 に示した。

本治験では治験薬投与後に 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。いずれの有害事象の程度も軽度であり、転帰は消失していることが確認されている。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。

12.2.2. 有害事象の表示

有害事象および副作用の表示は、MedDRA/J ver 16.1 を用いてコード化し、SOC と PT の分類を用いた。

有害事象の器官別発現率を投与群別に表 12.4 に、副作用を投与群別に表 12.5 に示した。

治験期間中に死亡例、重篤な有害事象ならびに治験中止に至った有害事象は認められなかった。

12.2.3. 有害事象の分析

有害事象が 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 例各 1 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。いずれの有害事象の程度も軽度であり、転帰は消失していることが確認されている。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。

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一覧を付録 16.2.7 に示した。

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中止に至った有害事象は認められなかった。

表 12.3 有害事象の要約(安全性解析対象集団)

項目	1mg N=6		3mg N=6		10 mg N=6		30mg N=6		TM5509 群 N=24		プラセボ N=8		合計 N=32	
	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
全ての有害事象 程度 ¹⁾	1 (16.7)	1	1 (16.7)	2	2 (33.3)	2	0 (0.0)	0	4 (16.7)	5	1 (12.5)	1	5 (15.6)	6
軽度	1 (16.7)	1	1 (16.7)	2	2 (33.3)	2	0 (0.0)	0	4 (16.7)	5	1 (12.5)	1	5 (15.6)	6
中等度	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
高度	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
治験薬との関連性														
否定できる	1 (16.7)	1	1 (16.7)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (8.3)	3	1 (12.5)	1	3 (9.4)	4
関連あり	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	0 (0.0)	0	2 (8.3)	2	0 (0.0)	0	2 (6.3)	2
死亡症例	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
重篤な有害事象 (死亡例を除く)	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
投与中止に至った有害事象	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

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例とカウントする

表 12.4 有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度 (安全性解析対象集団)

SOC	PT	程度 ²⁾	1mg N = 6		3mg N = 6		10mg N = 6		30mg N = 6		TM5509 群 N = 24		プラセボ N = 8		合計 N = 32			
			例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
			n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n
全ての有害事象		軽度	1 (16.7)	1	1 (16.7)	2	2 (33.3)	2	0 (0.0)	0	4 (16.7)	5	1 (12.5)	1	5 (15.6)	6		
		中等度	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		
		重度	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		
胃腸障害		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1		
		中等度	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		
		重度	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		
下痢		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1		
		中等度	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		
		重度	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		
一般・全身障害および投与部位の状態		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1		
		中等度	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		
		重度	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		
熱感		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1		
		中等度	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		
		重度	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		
臨床検査		軽度	0 (0.0)	0	1 (16.7)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	2	1 (12.5)	1	2 (6.3)	3		
		中等度	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		
		重度	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		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	1 (3.1)	1		
		中等度	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		
		重度	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		軽度	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1		
		中等度	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		
		重度	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		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		軽度	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1		
		中等度	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		
		重度	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		
皮膚および皮下組織障害		軽度	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1		
		中等度	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		
		重度	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		
蕁麻疹		軽度	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1		
		中等度	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		
		重度	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		

表 12.5 副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度 (安全性解析対象集団)

SOC	PT	程度 ²⁾	1mg N = 6		3mg N = 6		10mg N = 6		30mg N = 6		TM5509 群 N = 24		プラセボ N = 8		合計 N = 32			
			例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
			n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n
全ての副作用		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	0 (0.0)	0	2 (8.3)	2	0 (0.0)	0	2 (6.3)	2		
		中等度	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		
		重度	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		
胃腸障害		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1		
		中等度	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		
		重度	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		
下痢		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1		
		中等度	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		
		重度	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		
一般・全身障害および投与部位の状態		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1		
		中等度	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		
		重度	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		
熱感		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1		
		中等度	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		
		重度	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		

12.4. 臨床検査値の評価

12.4.1. 被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表

被験者ごとの臨床検査異常値を 14.3.3.3 に示した。

12.4.2. 各臨床検査項目の評価

12.4.3. 治験期間を通しての臨床検査値

各測定時期における血液学的検査値、血液生化学的検査値、血液凝固系検査値の要約統計量を 14.3.3.3 に示す。また、各測定時期における尿検査値、便検査値の頻度及び割合を 14.3.3.3 に示す。

12.4.4. 個々の被験者の変化

個々の被験者について、測定時期別の血液学的検査値、血液生化学的検査値、血液凝固系検査値の各検査項目別の推移を 14.3.3.3 に示す。また、尿検査値の投与前と各測定時期のクロス集計を 14.3.3.3 に示す。

12.4.5. 個々の臨床的に重要な異常

臨床検査に関連する有害事象が 3 mg 群 1 例 2 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）、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）に認められたが、いずれも程度は軽度であり、重度と判定された事象は認められなかった。重篤な有害事象と判断された臨床検査値異常はなく、また、臨床検査値異常で中止に至った被験者もいなかった。

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

12.5.1. バイタルサイン

各観察時点におけるバイタルサインの項目別の要約統計量とその推移を 14.3.3.3 に示す。バイタルサインに関連のある有害事象は認められなかった。

12.6. 安全性の結論

20～42 歳の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。

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）、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 例各 1 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 2 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。

13. 考察と全般的結論

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。

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。

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。

なお、ゲノム薬理学評価及び探索的薬力学評価の結果については、別報告を予定している。

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

14.2. 被験者背景ベースライン(被験者毎)(安全性解析対象集団)

- 1) 被験者背景ベースライン (要約統計量)

14.3. 薬物動態、薬力学データ

14.3.1. 薬物動態

16.2.5 参照

14.3.2. 薬力学データ

- 1) 測定時期別の薬力学項目の要約統計量
- 2) 薬力学項目のコントロールとの比較
- 3) 薬力学項目 (グラフ・被験者毎)
- 4) 薬力学項目 平均値±標準偏差 (グラフ)

14.3.3. 安全性データ

14.3.3.1. 有害事象の表示

- 1) 有害事象の要約
- 2) 副作用の要約
- 3) 有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度
- 4) 副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度

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

該当せず

14.3.3.3. 被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表

- 1) 測定時期別のバイタルサインの要約統計量
- 2) バイタルサイン (グラフ・被験者毎)
- 3) バイタルサイン 平均値±標準偏差
- 4) 12 誘導心電図
- 5) 臨床検査異常値
- 6) 臨床検査値の異常変動発現率
- 7) 臨床検査値 (血液学的検査)
- 8) 測定時期別の血液学的検査値の要約統計量
- 9) 臨床検査値 (血液学的検査) (グラフ・被験者毎)
- 10) 臨床検査値 平均値±標準偏差 (血液学的検査) (グラフ)

- 11) 臨床検査値 (血液生化学的検査)
- 12) 測定時期別の生化学的検査値の要約統計量
- 13) 臨床検査値 (血液生化学的検査) (グラフ・被験者毎)
- 14) 臨床検査値 平均値±標準偏差 (血液生化学的検査) (グラフ)
- 15) 臨床検査値 (血液凝固系検査)
- 16) 測定時期別の血液凝固系検査値の要約統計量
- 17) 臨床検査値 (血液凝固系検査) (グラフ・被験者毎)
- 18) 臨床検査値 平均値±標準偏差 (血液凝固系検査) (グラフ)
- 19) 臨床検査値 (尿検査)
- 20) 測定時期別の尿検査の要約統計量
- 21) 測定時期別の尿検査の頻度及び割合
- 22) 測定時期別の尿沈渣の頻度及び割合
- 23) 尿検査の投与前と各測定時期のクロス集計
- 24) 尿沈渣の投与前と各測定時期のクロス集計
- 25) 臨床検査値 (尿検査) (グラフ・被験者毎)
- 26) 臨床検査値 平均値±標準偏差 (尿検査) (グラフ)
- 27) 臨床検査値 (便検査)
- 28) 測定時期別の便検査の頻度及び割合
- 29) 便検査の投与前と各測定時期のクロス集計

15. 引用文献の一覧表

1. J Cereb Blood Flow Metab, 2010
2. Cell Stem Cell, 2007

16. 付録

16.1. 治験に関する情報

16.1.1. 治験実施計画書及びその改訂

- ・ 治験実施計画書 1.0 版 作成日 2013 年 3 月 1 日
- ・ 治験実施計画書 1.1 版 作成日 2013 年 4 月 15 日
- ・ 治験実施計画書 1.2 版 作成日 2013 年 5 月 20 日
- ・ 治験実施計画書 1.3 版 作成日 2013 年 6 月 28 日
- ・ 治験実施計画書 1.4 版 作成日 2013 年 9 月 20 日
- ・ 治験実施計画書 別紙 1.2 版 作成日 2013 年 4 月 15 日
- ・ 治験実施計画書 別紙 1.3 版 作成日 2013 年 5 月 20 日
- ・ 治験実施計画書 別紙 1.4 版 作成日 2013 年 6 月 28 日

16.1.2. 症例記録用紙の見本(内容の異なるページのみ)

- ・ 症例報告書ステップ 1～3 1.0 版 作成日 2013 年 5 月 24 日
- ・ 症例報告書ステップ 4 1.0 版 作成日 2013 年 5 月 24 日
- ・ 症例報告書ステップ 1～3 別紙三菱化学メディエンス 1.0 版 作成日 2013 年 5 月 24 日
- ・ 症例報告書ステップ 4 別紙三菱化学メディエンス 1.0 版 作成日 2013 年 5 月 24 日
- ・ 症例報告書ステップ 1～3 別紙株式会社浜松ファーマリサーチ 1.0 版 作成日 2013 年 5 月 24 日
- ・ 症例報告書ステップ 4 別紙株式会社浜松ファーマリサーチ 1.0 版 作成日 2013 年 5 月 24 日
- ・ 症例報告書ステップ 1～3 1.1 版 作成日 2013 年 6 月 28 日
- ・ 症例報告書ステップ 4 1.1 版 作成日 2013 年 6 月 28 日
- ・ 症例報告書ステップ 1～3 別紙三菱化学メディエンス 1.1 版 作成日 2013 年 6 月 28 日
- ・ 症例報告書ステップ 4 別紙三菱化学メディエンス 1.1 版 作成日 2013 年 6 月 28 日
- ・ 症例報告書ステップ 1～3 別紙株式会社浜松ファーマリサーチ 1.1 版 作成日 2013 年 6 月 28 日
- ・ 症例報告書ステップ 4 別紙株式会社浜松ファーマリサーチ 1.1 版 作成日 2013 年 6 月 28 日

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

- ・ 治験審査委員会一覧
- ・ 同意説明文書 1.2 版 作成日 2013 年 4 月 15 日
- ・ 同意説明文書 1.3 版 作成日 2013 年 5 月 20 日

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)

- ・ 治験責任医師および他の重要な治験参加者の一覧表

16.1.5. 自ら治験を実施する者の署名

- ・ 自ら治験を実施する者の署名

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

該当せず

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)

- ・ 投与状況
- ・ 薬剤割付作業 業務手順書 Ver. 1.1 2013 年 10 月 11 日

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)

- ・ 監査証明書

16.1.9. 統計手法に関する文書

- ・ 統計解析計画書 1.0 版 2013 年 10 月 29 日
- ・ 統計解析報告書 1.1 版 2013 年 12 月 9 日

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

該当せず

16.1.11. 治験に基づく公表文献

該当せず

16.1.12. 総括報告書で引用された重要な公表文献

16.2. 患者データ一覧表

16.2.1. 中止症例

- ・ 中止症例一覧表

16.2.2. 治験実施計画書から逸脱した症例

- ・ 選択基準、除外基準からの逸脱
- ・ 治験実施計画書から逸脱した症例の一覧表

16.2.3. 有効性の解析から除外された被験者

- ・ 安全性解析対象集団から除外された被験者一覧
- ・ 薬力学解析対象集団から除外された被験者一覧

16.2.4. 人口統計学的データ

- ・ 同意取得一覧表
- ・ 症例一覧表
- ・ 既往歴の一覧表
- ・ 合併症の一覧表
- ・ 併用薬の一覧表
- ・ 併用療法の一覧表
- ・ 自覚症状、他覚症状についての一覧表

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

- ・ 薬物動態解析報告書

16.2.6. 個々の有効性反応データ

該当せず

16.2.7. 被験者ごとの有害事象一覧表

- ・ 有害事象一覧表
- ・ 副作用一覧表
- ・ 死亡症例の有害事象一覧表
- ・ 重篤な有害事象一覧表
- ・ 投与中止に至った有害事象一覧表

16.3. 症例記録

該当せず

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

該当せず