

201409014A

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
(臨床研究・治験推進研究事業)**

**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26年度 総括研究報告書

研究代表者 宮田 敏男

平成27(2015)年 5月

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
(臨床研究・治験推進研究事業)

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26年度 総括研究報告書

研究代表者 宮田 敏男

平成27(2015)年 5月

別添2

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
宮田 敏男

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(高用量) --- 11

II.研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 89

III.研究成果の刊行物・別刷 ----- 91

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。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。PMDAとの相談から、第I相単回試験（増量）を開始した。

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26年度は、第I相単回試験（増量）の完遂、第I相反復試験に向けてのPMDA対面助言を実施し、第I相反復試験を終了した。

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 非常勤講師
安藤 潔 東海大学医学部・血液内科学 教授
八幡 崇 東海大学医学部・再生医療科学科 准教授

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、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 26 年度計画の達成目標は、臨床第 I 相試験（健康人）での薬効と安全性の確認の終了と次ステップの第 II 相試験で使用する治験薬の準備である。そのために以下の検討を進めた。

1. 第 I 相単回増量あるいは食事の影響試験（継続）
2. PMDA 対面助言（第 I 相反復試験事前相談）
3. 第 I 相反復投与試験
4. 第 II 相試験で使用する治験薬の準備

1. 第 I 相単回増量あるいは食事の影響試験：

目的：

- 主目的：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する。
- 低用量域での検討で安全性が確認されたことから、高用量域の試験を実施する。
- 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する。また、60 mg において、安全性及び薬物動態に与える食事の影響を検討する。

治験方法：

本治験は、プラセボ対照単回投与試験として実施した。本治験は 5 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(60、120、180、240 mg) あるいはプラセボを空腹時に単回経口投与した。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 (60 mg) を空腹時と食事に各 1 回単回経口投与した。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。ただし、食事の影響 (60 mg) については、120 mg 群への移行可と判断された時点で 60 mg 空腹時投与可とし、120 mg 群の薬物濃度成績を確認し、安全性上問題がないことが判断された時点で 60 mg 食後投与可とした。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 72 時間 (Day 4) まで入院とした。また、投与 7 日後 (Day 8) に事後検査を実施し、退院 (Day 4) 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。

被験者数：

38 例 1 ステップ 8 例 (60、120、180、240 mg)、食事の影響 (60 mg) 6 例

診断及び主要な組入れ基準：

【対象の選択】

日本人健康成人男性

【選択基準】

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。

1. 性別；日本人男性
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

【除外基準】（詳細は省略）

被験薬、用量及び投与方法：

TM5509 錠 10 mg、30 mg

投与量：60 mg、120 mg、60 mg 食後検討、180 mg、240 mg

投与方法：経口投与、空腹時投与あるいは食後投与 [食事の影響 (60 mg) のみ]

投与期間：単回

観察期間：同意取得時から TM5509 投与後 8 日までとした。

対照薬、用量及び投与方法：

TM5509 錠 10 mg プラセボ、30 mg プラセボ

投与量：被験薬と同数のプラセボ錠

投与方法：経口投与、空腹時投与

評価基準：

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

副次評価項目：

薬物動態評価項目：

- 血漿中未変化体濃度・代謝物
- 尿中未変化体濃度・代謝物 (240 mg 投与時)

薬力学評価項目：

組織型プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) 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-プラスミノゲン活性化因子阻害因子-1 (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)

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

探索的な評価項目の検討：

顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF)、血漿塊溶解時間 (PCLT)、新規 PAI-1 活性

統計手法：

安全性の解析：

有害事象は国際医薬用語集 (MedDRA/J) を用いてコード化した。MedDRA/J コードの基本語 (PT)、器官名は器官別大分類 (SOC) で扱い、有害事象については、SOC 及び PT 別に頻度集計を行った。臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図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を算出した。

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。

ステップ 3 60 mg を投与された被験者においては、空腹時と食後の比較を行った。

2. PMDA 対面助言（第 I 相反復試験事前相談）

上記の第 I 相単回試験の成績に基づいて、PMDA 医薬品戦略相談の対面助言（戦 P145）を実施した（平成 26 年 11 月 4 日）。

相談事項 1.

第 I 相反復投与試験実施に向けた第 I 相単回投与試験の評価について

第 I 相単回試験（低用量）および第 I 相単回試験（高用量）において、180mg までの安全性が確認され、120mg までの未変化体ならびに代謝物での投与量に応じた暴露量 (AUC) の増加が認められた。また、サルの毒性試験結果から、反復投与試験における毒性の指標となる検査項目が

見出された。以上の結果を踏まえて、第 I 相反復投与試験を開始することに支障はないと考えている。このことについて、助言をお願いします。

相談事項 2.

第 I 相反復投与試験の用量設定について

第 I 相反復投与試験として別添の内容を計画している（添付資料 第 I 相反復試験の治験実施計画書案、治験薬概要書）。投与量及び増量に当たっての判断方法について、助言をお願いします。

3. 第 I 相反復投与試験

単回投与試験に基づく推定臨床用量（1 用量）

を反復投与して、安全性と薬物動態を評価する計画であった。しかし、上記の対面助言において、目的用量の 1/2 量も先行実施することを条件に、期初計画の 1 日 120 mg の反復投与試験が承認された。しかし、入札契約手続を含むスケジュールを検討した結果、年度内に 2 用量の反復投与試験を完了することは不可能と判断した。一方、TM5509 を開発している企業（化合物は同じであるが、適応症や開発目標が異なる）から、年度内に反復投与試験を複数用量で行う意向が示された。そこで当該企業に反復投与試験のデータを利用できるよう要請し、承諾を得た。これにより計画は遅延することなく、次年度は予定通り第 II 相試験を開始することが可能となった。

4. 第 II 相試験で使用する治験薬の準備

これまでの開発過程において、PMDA から追加のサル 4 週間毒性試験の実施や、低用量と高用量に分けての第 I 相単回投与試験（合計 8 用量）の実施を指示され、GMP 治験原薬を予定外に大量に使用した結果として、第 II 相試験の実施に必要な治験薬が不足した。そこで、GMP 原薬合成及び治験薬製剤に合計で 4~5 ヶ月程度を必要とすることから、次年度の第 II 相試験が迅速に着手できるように、本年度後期に GMP 治験原薬の合成と治験薬の製造を追加した。

（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、東北大学病院臨床研究推進センター（平成 24 年 4 月から旧治験センターと文部科学省 TR 拠点が融合し設立）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、東北大学病院臨床研究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 相単回増量あるいは食事の影響試験：

(1) 被験者の内訳

30 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（60 mg 群 6 例、60 mg（食事の影響）群 6 例、120 mg 群 6 例、180 mg 群 6 例、プラセボ群 6 例）に治験薬が投与された。なお、120 mg 投与と 180 mg 投与で血漿中濃度が同程度であったため、予定されていた 240 mg の投与は行われなかった。ステップ 1~4 までの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。

(2) 薬物動態

血漿中 TM5509 未変化体濃度は、投与後 1.5~6 時間で C_{max} に達した。その後、9.9~23.0 時間の $t_{1/2}$ で緩徐に減少した。 C_{max} 及び AUC は、120 mg まで用量依存的に上昇し、120 mg 以上では用量依存性は認められなかった。食事の影響試験では、 T_{max} は絶食下投与で平均 2.8 時間であったのに対し、食後投与で平均 4.0 時間となり遅延する傾向が認められたが、 C_{max} 及び AUC ではほぼ同等の値であったことから、食事による本剤の曝露量への影響はないと判断した。

(3) 薬力学

薬力学解析対象集団における t-PA 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、 α 2-PI、FDP のいずれの項目においても TM5509 60 mg~180 mg 投与による顕著な変動は認められなかった。また、TM5509 60 mg において食事の影響を検討したところ、空腹時と食後の投与間で、薬力学項目に顕著な差は認められなかった。

(4) 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 6 例 8 件の有害事象が認められた。有害事象の内訳は、120 mg 群 2 例 4 件（四肢不快感及び背部痛 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及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例各 1 件）、180 mg 群 3 例 3 件（頭痛 2 例各 1 件、尿中血陽性 1 例 1 件）、プラセボ群 1 例 1 件（血

中クレアチンホスホキナーゼ増加)に認められ、60 mg 群及び60 mg（食事の影響）群には認められなかった。

有害事象のうち副作用は180 mg 群2例2件（尿中血陽性、頭痛1例各1件）であった。

また、体温、血圧、脈拍数及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性にTM5509 60~180 mg を空腹時単回経口投与及びTM5509 60 mg を食後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。

2. PMDA 対面助言（第I相反復試験事前相談）

PMDA 事前相談、対面助言申込（平成26年9月29日）を行い、照会事項に対する回答を経て、以下のPMDAの事前見解を得た。

相談事項1.

第I相反復投与試験実施に向けた第I相単回投与試験の評価について

第I相単回投与試験結果及び新たに得られたサルの毒性試験結果も踏まえ、第I相反復投与試験を開始することは可能と考えます。

相談事項2.

第I相反復投与試験の用量設定について

初回投与量及び目的投与量をそれぞれ60mg、120mgと設定すること、相談資料に提示されたステップ移行基準に基づき増量の可否を判断することは妥当と考えます。

また、退院日及び事後検査期間について、照会事項の回答（平成26年10月16日提出）で示されているとおり、本薬の代謝物も含め薬効が十分に減弱する期間を考慮し、入院管理期間を7日間、事後観察期間をさらにその7日後とすることは妥当と考えます。

以上のPMDA見解について了解し、第I相反復投与試験の治験計画書に反映させた。

3. 第I相反復投与試験

本試験は、本研究費補助金により実施したものではないが、利用の許可を得ていることから、結果を報告する。

(1) 被験者の内訳

18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医師又は治験分担医師が本治験に適切と判断した後、ステップ1 60 mg 群 6例、ステップ2 120 mg 群 6例、プラセボ群 6例

に治験薬が投与された。ステップ2までの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。

(2) 薬物動態

血漿中TM5509未変化体は、各ステップ内において、Day1とDay7の間でCmax（最高薬物濃度）、Tmax（最高薬物濃度到達時間）、t1/2（生物学的半減期）及びCL/F（経口クリアランス）はほぼ同等であり反復投与による影響は認められなかった。AUC0-24hについては、Day7はDay1より増加した。最終投与後（Day7）の終末相のt1/2は、ステップ1及びステップ2で共に約23時間であった。TM5509の投与量が60mgと120mgのステップ間で比較した時、Day1のAUC0-24hと各ステップの投与量の関係から回帰分析を行った結果、得られた回帰式の切片の推定値の95%信頼区間はゼロを含んだことから、TM5509未変化体及び3種の代謝物（4'-sulfooxy体、4'-hydroxy体及びacylglucronide体）について、60mg~120mgで投与量との間に線形関係が認められた。また、血漿中TM5509未変化体について、投与量で標準化したDay1のAUC0-24h（AUC0-24h/Dose）は単回投与試験の60mg及び120mgを含めて一元配置分散分析で群間差は認められなかったことから、本治験において治験薬投与後の血漿中動態は単回投与試験の結果と同等であったと判断した。

(3) 薬力学

特殊検査解析対象集団におけるプラスミノゲン活性、PIC、 α 2-PIのいずれの項目においてもTM5509 60mg及び120mg投与による顕著な変動は認められなかった。項目に顕著な差は認められなかった。

(4) 安全性

治験期間を通じて、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現はなかった。治験薬の投与を受けた被験者のうち、治験薬投与後に1例1件の有害事象が認められた。発現した有害事象は口腔咽頭痛1例のみであり重症度は軽度で回復が確認されている。本事象の発現は投与後268時間経過後であり、治験薬との因果関係は否定された。副作用は認められなかった。また、体温、血圧、脈拍数及び心電図に対する影響は認められなかった。

4. 第Ⅱ相試験で使用する治験薬の準備

TM5509 の GMP 原薬を 20 kg、および治験薬（TM5509 30 mg 錠およびそのプラセボ錠）を外注製造した。

5. その他

PMDA からの要請により、第Ⅰ相試験単回試験における TM5509 代謝物の同定を進め、主要代謝物は 4' -sulfooxy 体で、それ以外にも 4' -hydroxy 体や acylglucronide 体がわずかに存在することが明らかにした。また、サル毒性試験のサンプルの解析も進め、いずれの代謝物もサルでも認められることを確認した。

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。

そのため、平成 26 年度達成目標は、臨床第Ⅱ相試験に向けて、①第Ⅰ相単回増量あるいは食事の影響試験（継続）、②PMDA 対面助言（第Ⅰ相反復試験事前相談）、③第Ⅰ相反復投与試験、④第Ⅱ相試験で使用する治験薬の準備を定量目標とした。

第Ⅰ相単回増量あるいは食事の影響試験においては、健康成人男性を対象とし、TM5509 60~180 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、また、TM5509 60 mg において安全性及び薬物動態に与える食事の影響を検討した。

血漿中 TM5509 未変化体濃度は、ステップ 1~4 において投与後 1.5~6 時間で Cmax に達した。その後、9.9~23.0 時間の t1/2 で緩徐に減少し、ステップ 1（60 mg）においても 6 例全員で定量下限濃度（1 ng/mL）以上の濃度が測定された。Cmax 及び AUC は、120 mg まで用量依存的に上昇した。投与量 180 mg の Cmax 及び AUC の値は 120 mg と同等の値を示したことから、投与量が 120 mg 以上では用量依存性は認められなかった。食事の影響試験では、Tmax は絶食下投与で平均 2.8 時間であったのに対し、食後投与で平均 4.0 時間となり遅延する傾向が認められたが、Cmax 及び AUC ではほぼ同等の値であったことから、食事による本剤の曝露量への影響はないと判断した。

TM5509 60 mg~180 mg 投与時に血液線溶系パラメータの顕著な変動は認められなかった。また、TM5509 60 mg において食事の影響を検討したところ、空腹時と食後の投与間で、薬力学項目に顕著な差は認められなかった。

副作用として、180 mg 群で尿中血陽性 1 例 1 件及び頭痛 1 例 1 件が発現したが、いずれも重篤な症状ではなく無処置にて消失した。60 mg 群の食後投与では有害事象の発現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頻度の上昇も認められず、重篤な事象もなかったことより、TM5509 60~180 mg 空腹時単回経口投与及び TM5509 60 mg 食後単回経口投与において忍容性に問題はないと考えられた。

以上の結果と考察に基づいて、PMDA 対面助言を実施し、健康成人男性を対象として、2 用量での第Ⅰ相反復投与試験を行った。TM5509 の 60 mg 及び 120 mg（ステップ 1 及びステップ 2）を 1 日 1 回 7 日間反復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。

血漿中 TM5509 未変化体は、各ステップ内において、Day 1 と Day 7 の間で Cmax、Tmax、t1/2 及び CL/F はほぼ同等であり反復投与による影響は認められなかった。AUC0-24h については、Day 7 は Day 1 より増加した。最終投与後（Day 7）の終末相の t1/2 は、ステップ 1 及びステップ 2 で共に約 23 時間であった。

TM5509 の投与量が 60 mg と 120 mg のステップ間で比較した時、Day 1 の AUC0-24h と各ステップの投与量の関係から回帰分析を行った結果、得られた回帰式の切片の推定値の 95%信頼区間はゼロを含んだことから、TM5509 未変化体と 3 種の代謝物（4' -sulfooxy 体、4' -hydroxy 体、acylglucronide

体) について、60 mg～120 mg で投与量との間に線形関係が認められた。また、血漿中 TM5509 未変化体について、投与量で標準化した Day1 の AUC0-24h (AUC0-24h /Dose) は単回投与試験の 60 mg 及び 120 mg を含めて一元配置分散分析で群間差は認められなかったことから、本治験において治験薬投与後の血漿中動態は単回投与試験の結果と同等であったと判断した。

TM5509 60 mg 及び 120 mg を投与時に血液線溶系パラメータの顕著な変動は認められなかった。

有害事象として、60 mg 群で口腔咽頭痛 1 例 1 件が発現したが、重症度は軽度で無処置にて回復した。発現した有害事象において、投与量の増加に伴う発現頻度の上昇も認められず、重篤な事象もなかったことより、TM5509 60 mg 及び 120 mg 反復経口投与において忍容性に問題はないと考えられた。

以上のことから、TM5509 の第Ⅱ相試験への移行は支障がないものと考えられる。また、第Ⅱ相試験で使用する治験薬の準備も行った。こららを踏まえて、平成 27 年度は早々に、第Ⅱ相試験に向けての PMDA 対面助言を実施し、計画通り、第Ⅱ相試験へ移行する予定である。

E. 結論

平成26年度の達成目標である、①第Ⅰ相単回増量あるいは食事の影響試験（継続）、②PMDA対面助言（第Ⅰ相反復試験事前相談）、③第Ⅰ相反復投与試験、④第Ⅱ相試験で使用する治験薬の準備の定量達成目標を100%達成した。

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) Miyata T, Ando T, Hiragi H, Watanabe K, Yamamoto F, Vaughan D.E, Prof. van Ypersele de Strihou C, Takeuchi M. Drug discovery in renal disease – towards a more efficient framework. *Nature Review Nephrology*. 2014; 10: 290-296.
- 2) Eren M, Boe A, Murphy SB, Place AT, Nagpal V, Morales-Nebreda L, Urich D, Quaggin SE, Budinger GS, Mutlu GM, Miyata T, Vaughan DE. PAI-1-regulated extracellular proteolysis governs senescence and survival in Klotho mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 13: 7090-7095.
- 3) 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.
- 4) Jung I, Piao L, Huh JY, Miyata T, Nam D, Ha H. A novel PAI-1 inhibitor, TM5441, protects high fat diet-induced obesity and adipocyte injury in mice. *In press*
- 5) Kobayashi N, Ueno T, Ohashi K, Yamashita H, Takahashi Y, Sakamoto K, Manabe S, Hara S, Takashima Y, Dan T, Pastan I, Miyata T, Kurihara H, Matsusaka T, Reiser J, Nagata M. Podocyte injury-driven intracapillary plasminogen activator inhibitor type 1 accelerates podocyte loss via beta 1 integrin endocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 ; 308 : F614-626
- 6) Placencio VR, Ichimura A, Miyata T, DeClerck YA. Small Molecule Inhibitors of PAI-1 TM5275 and TM5441 Elicit Anti-Angiogenic and Anti-tumorigenic. *Journal Molecular Cancer Therapeutics*. *In press*.
- 7) Boe AE, Eren M, Morales-Nebreda L, Murphy SB, Budinger GR, Mutlu GM, Miyata T, Vaughan DE. Nitric oxide prevents alveolar senescence and emphysema in a mouse model. *PLoS One*. 2015; 10: e0116504.

<p>8) Mashiko S, Kitatani K, Toyoshima M, Ichimura A, Dan T, Usui T, Ishibashi M, Shigeta S, Nagase S, Miyata T, Yaegashi N. Inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 is a potential therapeutic strategy in ovarian cancer. <i>Cancer Biol Ther.</i> 2015; 16: 253-260</p> <p>9) Pelisch N, Dan T, Ichimura A, Sekiguchi H, Vaughan DE, van Ypersele C, Miyata T. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Antagonist TM5484 Attenuates Demyelination and Axonal Degeneration in a Mice Model of Multiple Sclerosis. <i>Plos One.</i> 2015; 10: e0124510</p> <p>2. 学会発表</p> <p>1) Miyata T. Drug Discovery and Development from Academia. UK-Japan Workshop: How do we identify new targets for new medicine? in Tokyo(Japan). 2013 January 28-29.</p> <p>2) Miyata T. Drug Discovery and Clinical Development: Role of Academia and Global Perspective. The 12th Kitasato University-Harvard School of Public Health Symposium in Tokyo(Japan). 2013 May 13-14.</p> <p>3) Miyata T. Drug discovery in kidney disease: From serendipity to rationality. ISN Nexus Symposium: New era of drug discovery and clinical trials in kidney disease in Bergamo (Italy). 2014 April 3-6.</p> <p>4) Miyata T. Drug discovery : Role and significance of academia. The 13th Kitasato University-Harvard School of Public Health Symposium in Tokyo(Japan). 2014 July 4-5.</p> <p>5) Miyata T. Drug discovery in kidney disease - From serendipity to rationality -. Karolinska-Tohoku Joint Symposium on Medical Sciences in Sendai(Japan). 2014 November 8-9.</p> <p>6) Miyata T. Drug discovery and development: Respective role of academia. Third International Conference on Innovative Biology, Medicine, and Engineering (ICIBME 2015) in Nagoya(Japan). 2015 January 15-16.</p>	<p>H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）</p> <p>1. 特許取得 なし</p> <p>2. 実用新案登録 なし</p> <p>3. その他 なし</p>
--	--

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(高用量)-

自ら治験を実施する者

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

梅村 和夫

版番号: 1.0 版

作成年月日: 2014年10月1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（高用量）-
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[食事の影響検討（60 mg）のみオープン試験]、単回投与
治験実施計画書番号	TM5509-2
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： 2014年2月13日
治験終了日	最後の被験者の完了日： 2014年6月24日
自ら治験を実施する者側の署名者の氏名	梅村 和夫 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 〒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10月1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(高用量) -		
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):2014年2月13日 (最後の被験者の完了日):2014年6月24日	開発のフェーズ:第I相	
<p>目的:</p> <ul style="list-style-type: none"> 主目的: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する。低用量域での検討で安全性が確認されたことから、高用量域の試験を実施する。 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する。また、60 mg において、安全性及び薬物動態に与える食事の影響を検討する。 		
<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った。本治験は5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(60、120、180、240 mg)あるいはプラセボを空腹時に単回経口投与した。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(60 mg)を空腹時と食後に各1回単回経口投与した。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。ただし、食事の影響(60 mg)については、120 mg 群への移行可と判断された時点で60 mg 空腹時投与可とし、120 mg 群の薬物濃度成績を確認し、安全性上問題がないことが判断された時点で60 mg 食後投与可とした。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72時間(Day 4)まで入院とした。また、投与7日後(Day 8)に事後検査を実施し、退院(Day 4)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。</p>		
被験者数:38例 1ステップ8例(60、120、180、240 mg)、食事の影響(60 mg)6例		

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>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 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 		
<p>【除外基準】</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 		

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>7. 喫煙経験又はニコチン含有製剤の使用経験のある者</p> <p>8. 免疫学的検査 {Hepatitis B surface (HBs) 抗原、C型肝炎ウイルス (HCV) 抗体、梅毒検査 [脂質抗原 (STS)、梅毒トレポネーマ (TP) 抗体]}、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗原・抗体} の結果、異常が認められた者</p> <p>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)</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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相当と判断された者</p>		
<p>被験薬、用量及び投与方法：</p> <p>TM5509 錠 10 mg、30 mg</p> <p>投与量：60 mg、120 mg、60 mg 食後検討、180 mg、240 mg</p> <p>投与方法：経口投与、空腹時投与あるいは食後投与 [食事の影響 (60 mg) のみ]</p> <p>投与期間：単回</p> <p>ロット番号：10 mg 錠 H001I、30 mg 錠 I001H</p> <p>使用期限：10 mg 錠 2014年9月30日、30 mg 錠 2015年2月11日</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 10 mg プラセボ、30 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>投与期間：単回</p> <p>ロット番号：10 mg 錠 H001I、30 mg 錠 I001H</p> <p>使用期限：10 mg 錠 2014年9月30日、30 mg 錠 2015年2月11日</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) 		

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>・ 有害事象</p>		
<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・代謝物 ・ 尿中未変化体濃度・代謝物 (240 mg 投与時のみ) 		
<p>薬力学評価項目：</p> <p>組織型プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) 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-プラスミノゲン活性化因子阻害因子-1 (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>ゲノム薬理の評価項目：</p> <p>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>探索的な評価項目の検討：</p> <p>顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF)、血漿塊溶解時間 (PCLT)、新規 PAI-1 活性</p>		
<p>統計手法：</p> <p>安全性の解析：</p> <p>有害事象は国際医薬用語集 (MedDRA/J) を用いてコード化した。MedDRA/J コードの基本語 (PT)、器官名は器官別大分類 (SOC) で扱い、有害事象については、SOC 及び PT 別に頻度集計を行った。臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図については各測定時点における要約統計量を算出した。</p>		
<p>薬物動態の解析：</p> <p>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を算出した。</p>		
<p>薬力学の解析：</p> <p>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。ステップ 3 60 mg を投与された被験者においては、空腹時と食後の比較を行った。</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>《被験者の内訳》</p> <p>30 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（60 mg 群 6 例、60 mg（食事の影響）群 6 例、120 mg 群 6 例、180 mg 群 6 例、プラセボ群 6 例）に治験薬が投与された。なお、120 mg 投与と 180 mg 投与で血漿中濃度が同程度であったため、予定されていた 240 mg の投与は行われなかった。ステップ 1～4 までの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》</p> <p>血漿中 TM5509 未変化体濃度は、投与後 1.5～6 時間で C_{max} に達した。その後、9.9～23.0 時間の $t_{1/2}$ で緩徐に減少した。C_{max} 及び AUC は、120 mg まで用量依存的に上昇し、120 mg 以上では用量依存性は認められなかった。食事の影響試験では、T_{max} は絶食下投与で平均 2.8 時間であったのに対し、食後投与で平均 4.0 時間となり遅延する傾向が認められたが、C_{max} 及び AUC ではほぼ同等の値であったことから、食事による本剤の曝露量への影響はないと判断した。</p> <p>《薬力学の結果》</p> <p>薬力学解析対象集団における t-PA 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、α_2-PI、FDP のいずれの項目においても TM5509 60 mg～180 mg 投与による顕著な変動は認められなかった。また、TM5509 60 mg において食事の影響を検討したところ、空腹時と食後の投与間で、薬力学項目に顕著な差は認められなかった。</p> <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 6 例 8 件の有害事象が認められた。有害事象の内訳は、120 mg 群 2 例 4 件（四肢不快感及び背部痛 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及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例各 1 件）、180 mg 群 3 例 3 件（頭痛 2 例各 1 件、尿中血陽性 1 例 1 件）、プラセボ群 1 例 1 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に認められ、60 mg 群及び 60 mg（食事の影響）群には認められなかった。有害事象のうち副作用は 180 mg 群 2 例 2 件（尿中血陽性、頭痛 1 例各 1 件）であった。</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>また、体温、血圧、脈拍数及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性に TM5509 60～180 mg を空腹時単回経口投与及び TM5509 60 mg を食後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>健康成人男性を対象とし、TM5509 60～180 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、また、TM5509 60 mg において安全性及び薬物動態に与える食事の影響を検討した。</p> <p>血漿中 TM5509 未変化体濃度は、ステップ 1～4 において投与後 1.5～6 時間で C_{max} に達した。その後、9.9～23.0 時間の $t_{1/2}$ で緩徐に減少し、ステップ 1 (60 mg) においても 6 例全員で定量下限濃度 (1 ng/mL) 以上の濃度が測定された。C_{max} 及び AUC は、120 mg まで用量依存的に上昇した。投与量 180 mg の C_{max} 及び AUC の値は 120 mg と同等の値を示したことから、投与量が 120 mg 以上では用量依存性は認められなかった。食事の影響試験では、T_{max} は絶食下投与で平均 2.8 時間であったのに対し、食後投与で平均 4.0 時間となり遅延する傾向が認められたが、C_{max} 及び AUC ではほぼ同等の値であったことから、食事による本剤の曝露量への影響はないと判断した。</p> <p>TM5509 60 mg～180 mg 投与時に血液線溶系パラメータの顕著な変動は認められなかった。また、TM5509 60 mg において食事の影響を検討したところ、空腹時と食後の投与間で、薬力学項目に顕著な差は認められなかった。</p> <p>副作用として、180 mg 群で尿中血陽性 1 例 1 件及び頭痛 1 例 1 件が発現したが、いずれも重篤な症状ではなく無処置にて消失した。60 mg 群の食後投与では有害事象の発現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頻度の上昇も認められず、重篤な事象もなかったことより、TM5509 60～180 mg 空腹時単回経口投与及び TM5509 60 mg 食後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	8
4. 略号および用語の定義一覧.....	12
5. 倫理	16
5.1. 治験審査委員会 (IRB)	16
5.2. 治験の倫理的実施.....	16
5.3. 患者への情報及び同意.....	16
6. 治験責任医師等及び治験管理組織.....	17
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）	17
6.2. 研究代表者	17
6.3. 治験薬提供者.....	17
6.4. 効果安全性評価委員会事務局.....	18
6.5. 臨床検査測定機関.....	18
6.6. 薬物濃度測定施設.....	19
6.7. ゲノム薬理検査施設.....	20
6.8. 開発業務受託機関（CRO）	20
6.8.1. モニタリング.....	20
6.8.2. データマネジメント.....	20
6.8.3. データオペレーション.....	20
6.8.4. 割り付け.....	21
6.8.5. 統計解析.....	21
6.8.6. 監査	21
6.8.7. メディカルライティング.....	21
6.8.8. 治験の運営管理.....	22
6.8.9. 薬物動態解析、心電図中央計測及び解析.....	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ー記述.....	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.....	28
9.3.1. 組み入れ基準.....	28
9.3.2. 除外基準.....	28