

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.....	30
9.4.	治療法.....	30
9.4.1.	治療法.....	30
9.4.2.	治験薬の同定.....	34
9.4.3.	治療群への被験者の割付け方法.....	35
9.4.4.	治験における用量の選択.....	35
9.4.5.	各被験者の用量の選択及び投与時期.....	36
9.4.6.	盲検化.....	36
9.4.7.	前治療及び併用療法.....	36
9.4.8.	治療方法の遵守.....	36
9.5.	有効性及び安全性の項目.....	36
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.....	36
9.5.2.	測定項目の適切性.....	43
9.5.3.	薬物濃度の測定.....	44
9.5.4.	薬力学検査.....	45
9.5.5.	ゲノム薬理学的探索.....	46
9.5.6.	探索的項目の検討.....	46
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.....	47
9.7.1.	統計及び解析計画.....	47
9.7.2.	被験者数の決定.....	49
9.8.	治験の実施又は計画された解析に関する変更.....	50
9.8.1.	治験実施計画の変更.....	50
9.8.2.	解析計画の変更.....	50
10.	治験対象被験者.....	51
10.1.	被験者の内訳.....	51
10.2.	治験実施計画書からの逸脱.....	53
11.	薬物動態、薬力学の評価.....	54
11.1.	解析したデータセット.....	54
11.2.	人口統計学的特性.....	54
11.3.	治療の遵守状況の測定.....	56
11.4.	薬物動態、薬力学に関する個別被験者データ.....	56
11.4.1.	薬物動態、薬力学の解析.....	56
11.4.2.	統計・解析上の論点.....	57
11.4.3.	個別反応データの作表.....	57

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.....	57
11.4.5.	薬物－薬物及び薬物－被験者の相互作用.....	58
11.4.6.	被験者ごとの表示.....	58
11.4.7.	薬物動態、薬力学の結論.....	58
12.	安全性の評価.....	59
12.1.	治験薬が投与された被験者数、期間及び用量.....	59
12.2.	有害事象.....	59
12.2.1.	有害事象の簡潔な要約.....	59
12.2.2.	有害事象の表示.....	62
12.2.3.	有害事象の分析.....	69
12.2.4.	被験者ごとの有害事象の一覧表.....	69
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.....	69
12.4.	臨床検査値の評価.....	69
12.4.1.	被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表.....	69
12.4.2.	各臨床検査項目の評価.....	69
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.....	70
12.5.1.	バイタルサイン.....	70
12.5.2.	12 誘導心電図.....	70
12.6.	安全性の結論.....	70
13.	考察と全般的結論.....	72
14.	本文中には含めないが、引用する表、図及びグラフ.....	73
14.1.	人口統計学的データ.....	73
14.2.	有効性データ.....	73
14.3.	安全性データ.....	73
14.3.1.	有害事象の表示.....	73
14.3.2.	死亡、その他重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表.....	73
14.3.3.	死亡、その他重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述.....	73
14.3.4.	被験者毎の個々の臨床検査異常値の一覧表.....	73
14.3.5.	バイタルサイン.....	75
14.3.6.	12 誘導心電図.....	75
14.4.	薬物動態、薬力学データ.....	75
14.4.1.	薬物動態.....	75
14.4.2.	薬力学データ.....	75
15.	引用文献の一覧表.....	76
16.	付録.....	77
16.1.	治験に関する情報.....	77

16.1.1.	治験実施計画書及びその改訂	77
16.1.2.	症例記録用紙の見本（内容の異なるページのみ）	77
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	78
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	78
16.1.5.	自ら治験を実施する者の署名	78
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	78
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）	78
16.1.8.	監査手順に関連する資料、監査証明書	78
16.1.9.	統計手法に関する文書	78
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	78
16.1.11.	治験に基づく公表文献	79
16.1.12.	総括報告書で引用された重要な公表文献	79
16.2.	患者データ一覧表	79
16.2.1.	中止症例	79
16.2.2.	治験実施計画書から逸脱した症例	79
16.2.3.	有効性の解析から除外された被験者	79
16.2.4.	人口統計学的データ	79
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	79
16.2.6.	個々の有効性反応データ	79
16.2.7.	被験者ごとの有害事象一覧表	79
16.2.8.	臨床検査値一覧	80
16.2.9.	バイタルサイン、12誘導心電図一覧	80
16.2.10.	薬力学項目	80
16.3.	症例記録	80
16.3.1.	死亡、その他の重篤な有害事象発現例数及び有害事象による投与中止例の症例記録	80
16.3.2.	提出された他の症例記録	80

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
ABCB1	ATP-binding cassette sub-family B member 1
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
α_2 -PI	α_2 plasmin inhibitor : α_2 プラスミンインヒビター
BMI	Body mass index : 肥満指数
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
CL	Clearance : クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration : 最高血漿中未変化体濃度
CRE	Creatinine : クレアチニン
CRO	Contract research organization : 医薬品開発業務受託機関
CRP	C-reactive protein : C 反応性蛋白
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
DIC	Disseminated intravascular coagulation : 播種性血管内凝固症候群
DNA	Deoxyribonucleic acid : デオキシリボ核酸
FDP	Fibrinogen/Fibrin degradation products : フィブリン分解産物
GCP	Good clinical practice : 医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor : 顆粒球コロニー形成刺激因子
GLP	Good laboratory practice : 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GLU	Glucose : グルコース、血糖値
Hb	Hemoglobin : ヘモグロビン
HBs	Hepatitis B surface

略号	略号の説明
HCV	Hepatitis C virus: C型肝炎ウイルス
hERG	human ether-a-go-go related gene: ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HIV	Human immunodeficiency virus: ヒト免疫不全ウイルス
HPC	hematopoietic progenitor cell: 造血前駆細胞
Ht	Hematocrit: ヘマトクリット
IL-6	Interleukin-6: インターロイキン 6
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
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese: 国際医薬用語集日本語版
MMP-9	Matrix metalloproteinase-9: マトリックスメタロプロテアーゼ 9
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
PCLT	Plasma clot lysis time: 血漿塊溶解時間
PIC	plasmin/ α_2 plasmin inhibitor complex: プラスミン- α_2 プラスミンインヒビター複合体
PLT	Platelet: 血小板
PT	Prothrombin time: プロトロンビン時間
PT	preferred term: 基本語
RBC	Red blood cell, Erythrocytes: 赤血球
SAE	Serious adverse event: 重篤な有害事象
SOC	System organ class: 器官別大分類
STS	Serologic test for syphilis: 脂質抗原
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
TP	Teponema pallidum: 梅毒トレポネーマ
T _{1/2}	Apparent terminal elimination half-life: 消失半減期
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
T _{max}	Time to reach C _{max} : 最高血漿中濃度到達時間

略号	略号の説明
UA	Uric acid : 尿酸
UDP	Uridine diphosphate: ウリジン二リン酸
WBC	White blood cell, Leukocytes : 白血球
γ-GTP	γ-glutamyltranspetidase : γ-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
原データ	治験における臨床所見、観察、その他の活動に関する元の記録又はその保証付き複写に記録されているあらゆる情報で、治験の事実経過の再現と評価に必要なもの。原データは原資料（元の記録又は保証付き複写）の中に含まれる
原資料	症例報告書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

用語	用語の定義
	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
關鍵	<p>二重盲検試験において、割付内容を明らかにすること。</p> <p>データベースの固定がなされた段階において、割付内容が割付責任者により関係者に開示されること。</p> <p>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。</p>

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 (GCP) 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、治験内容等の文書による説明及び同意の取得を行った。

6. 治験責任医師等及び治験管理組織

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 : 053-435-2006 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、重篤な有害事象の報告、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. 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
センター長 宮田 敏男
〒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]

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

〒106-0032 東京都港区六本木 7-1-19

TEL : 03-6804-1427 FAX : 03-6804-1427

E-mail: 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、便性状、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

〒108-8559 東京都港区芝浦 4-2-8

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- α_2 プラスミンイン

ヒビター複合体 (PIC)、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) 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

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

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

〒103-0027 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：平澤 典保（教授）

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：飯島 寛子

担当者：荒木 美峰、藤田 宏介、伊藤 美香、中野 有加

〒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、村上 巧

〒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]

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、村上 巧

〒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]

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

〒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]

治験薬の識別不能性の確認、治験薬の割付け、キーコード表の作成、キーコード開封等の業務を行う。

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：三木 悠吾

〒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

DOT インターナショナル株式会社

責任者：加藤 柔子

担当者：石谷 祥彦、服部 智香子、高橋 志恵

〒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]

監査業務を行う。

6.8.7. 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：五月女 まゆみ

担当者：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）の作成を行う。

6.8.8. 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。

6.8.9. 薬物動態解析、心電図中央計測及び解析

株式会社イナリサーチ

〒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、心電図中央計測・解析業務を行う。

7. 緒言

TM5509（以下、本薬又は本剤）は、東北大学が研究開発中の PAI-1 阻害薬である。本剤は 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 の用量を下げて出血を回避できることを示した¹。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医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（非 GLP）下で Ames 試験、ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（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²。t-PA がプラスミン/マトリックスメタロプロテアーゼ (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顆粒球コロニー形成刺激因子 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。

本剤は、上述の如く、造血再生の促進作用と抗血栓作用とともに 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。

本剤は、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、灰白色便、インターロイキン (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、それらは胆道系の障害とそれに伴う胆汁排出障害に関連するものと考えられ、胆道系の障害の推定には、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と考えられた。また、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、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) 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/日以上で本薬未変化体の曝露量に依存的な増加が認められず、現時点では本薬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。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ると 10~30 mg となる。さらに、臨床第 I 相単回試験 (低用量) から、ヒトの血漿中未変化体濃度時間曲線下面積 (AUC)/用量比は、サルのその約 1/3 であることやサルよりも代謝が早いことが明らかとなった。これらを基に推定されるヒトでの臨床用量は、30~120 mg と考えられる。

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。

サルにおける本薬の単回投与時の本薬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、ヒトにおける単回投与試験において 30 mg までの投与で曝露量に線形性が見られたこと等を踏まえて、サルの無毒性量である 20 mg/kg/日の曝露量に安全係数 5 を考慮し、240 mg までの検討を行うこととした。

8. 治験の目的

- ・ 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。

9. 治験の計画

9.1. 治験の全般的デザイン及び計画一記述

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) 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 (60、120、180、240 mg)

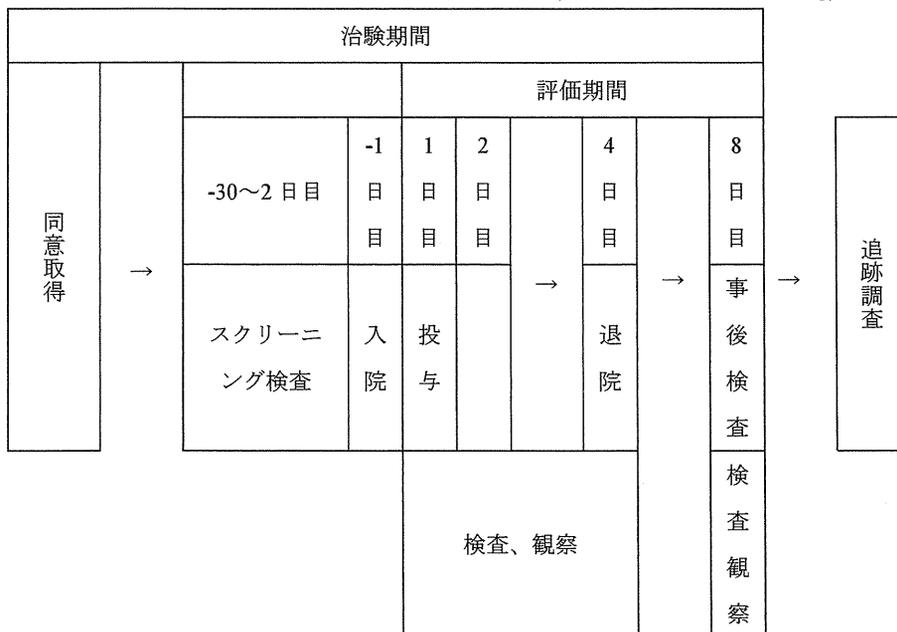
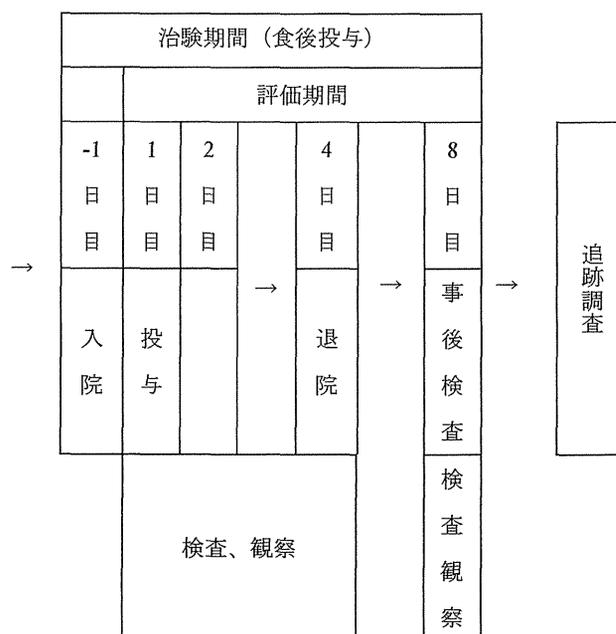
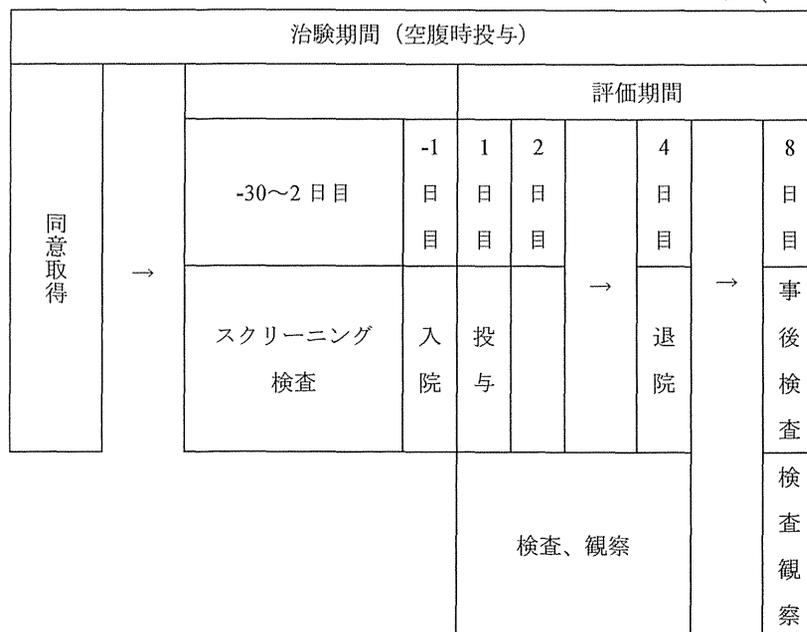


表 9.2 個々の被験者のフローチャート [食事の影響 (60 mg)]



9.2. 対照群の選択を含む治験デザインについての考察

- ・ 二重盲検試験

【プラセボの設定根拠】

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のデザインとした。

- ・ オープン試験

【食事の影響 (60 mg) の設定根拠】

TM5509 の高用量 (60 および 120 mg) の安全性確認後の実施であり、食事の影響による薬物動態に与える影響を検討するのが目的であるため、プラセボの設定は必要ないと判断し、オープン試験のデザインとした。

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) 肥満指数 (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及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治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)