

- 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
- 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 {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
- 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) 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
- 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

【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

[ただし、食事の影響 (60 mg・食後) については、60 mg 空腹時投与の服薬を除く]

- 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

[ただし、食事の影響 (60 mg・食後) については、60 mg 空腹時投与の採血を除く]

- 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相当と判断された者

#### 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。また、治験責任医師は、運営上の問題又は安全性を考慮し、いつでも治験を中止することができることとした。

- 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

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。

### 9.4. 治療法

#### 9.4.1. 治療法

治験薬は以下の表 9.3 のとおりに投与することとした。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 72 時間 (Day 4) まで入院した。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。

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。また、食事の影響 (60 mg) については、食後 30 分に各被験者順番に、水 150 mL と共に治験薬を服用させた。投与後は 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

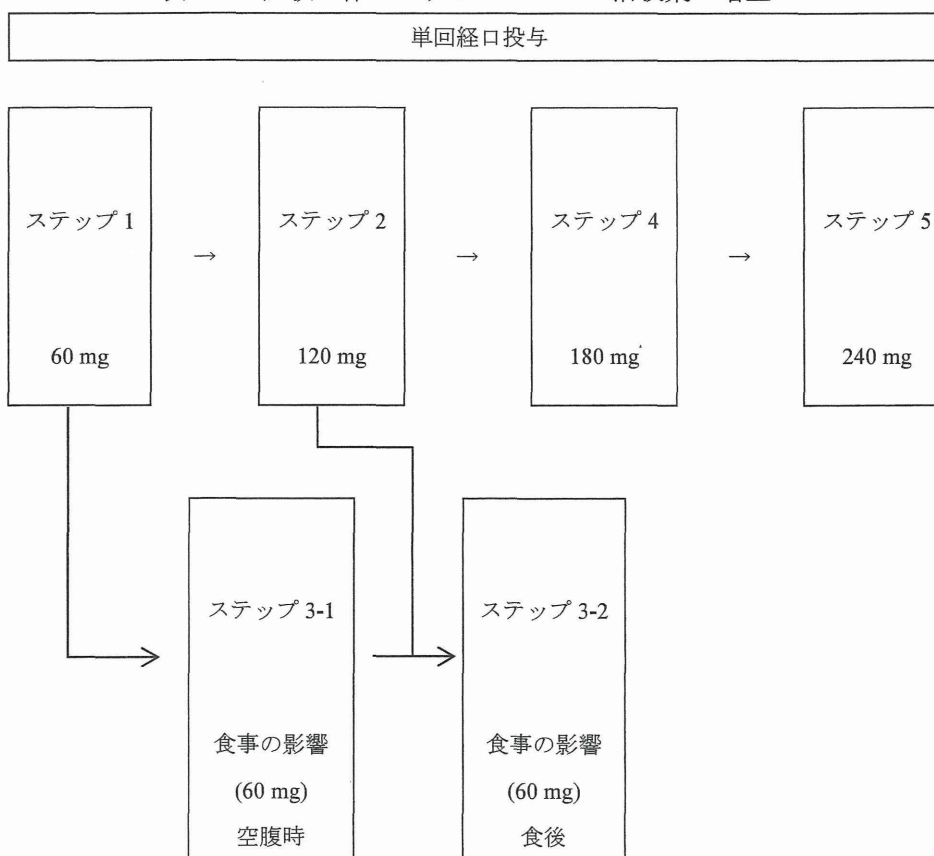
料に記録した。治験薬は、予め各被験者に割付られたものを使用した。

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		60 mg	120 mg	食事の影響 (60 mg)		180 mg	240 mg
				空腹時	食後		
使用薬剤	10 mg	6 錠	-	6 錠	6 錠	--	--
	30 mg	-	4 錠	-	-	6 錠	8 錠
被験者数	TM5509	6 名	6 名	6 名		6 名	6 名
	プラセボ	2 名	2 名	0 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 -



本試験では、各用量において TM5509 投与 1 名、プラセボ投与 1 名の先行群を設け、安全性の瀬踏みをしてから、残りの被験者（後行群）への投与を行った。

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。

【後行群及び食事の影響（60 mg・食後）への投与の手順】

- 1) 治験責任医師は、各用量の先行群及び食事の影響（60 mg・空腹時）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、「後行群及び食事の影響（60 mg・食後）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、後行群及び食事の影響（60 mg・食後）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及び食事の影響（60 mg・食後）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)、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
  - ・ 便性状検査で灰白色便が認められた者
- 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、後行群及び食事の影響（60 mg・食後）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、高用量（60 mg、120 mg 及び 180 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
- 2) 治験責任医師は、「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を行わないこととした。

- ・ 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）
  - ・ 便性状検査で灰白色便が1例でも発現した場合
  - ・ 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付き、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
    - 薬物動態成績からAUCが320  $\mu$ 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。

ただし、食事の影響（60 mg）においては、有害事象と異常変動「有」に該当する被験者があった場合、「効果安全性評価委員会」へ報告した。

#### 【設定の根拠】

肝機能パラメータについては、総ビリルビンは急性胆管炎の診断基準（科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン）の重症度診断基準から、Al-p、 $\gamma$ -GTP、AST、

ALTについては、「重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害（平成20年4月、厚労省）」を参考に設定した。

便性状検査については、TM5509 非臨床試験の結果を参考に、胆道系障害の推定に便性状の変化が指標となるため、灰白色便を設定した。

薬力学検査項目については播種性血管内凝固症候群（DIC）診断基準（厚生省 DIC 研究班 1988）を参考に、比較的作用強度が強いと考えられる段階になる前の数値を設定した。

#### 【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。

### 9.4.2. 治験薬の同定

#### 9.4.2.1. 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 10 mg：TM5509 を 10 mg 含有する錠剤

TM5509 錠 30 mg：TM5509 を 30 mg 含有する錠剤

⑤ ロット番号：

TM5509 錠 10 mg：H001I

TM5509 錠 30 mg：I001H

⑥ 保存方法：室温保存

⑦ 使用期限：

TM5509 錠 10 mg：2014年9月30日

TM5509 錠 30 mg：2015年2月11日

## 2) 対照薬

### ① 剤形及び含有量：

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

TM5509 錠 30 mg プラセボ：TM5509 を含有しない、TM5509 錠 30 mg と  
外観上識別不能な錠剤

### ② ロット番号：

TM5509 錠 10 mg：H001I

TM5509 錠 30 mg：I001H

### ③ 保存方法：室温保存

### ④ 使用期限：

TM5509 錠 10 mg：2014 年 9 月 30 日

TM5509 錠 30 mg：2015 年 2 月 11 日

#### 9.4.2.2. 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、紙箱に入っていた。

#### 9.4.2.3. 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。

#### 9.4.2.4. 治験薬の識別不能性の確認

割付責任者は割付に先立ち治験薬の外観上の識別不能性を確認した。

#### 9.4.3. 治療群への被験者の割付け方法

割付責任者は、割付作業に先立ち割付プログラムを用いてステップ 1、あるいはステップ 2、4、5 の割付表を作成し、原本を保存した。割付作業は割付責任者の指示の元、割付表を用いて行った。緊急用キーコードは割付責任者が保管し、要請を受けて開封することとした。「治験薬割り付け作業手順書」は、付録 16.1.7 に添付した。

#### 9.4.4. 治験における用量の選択

##### 【投与量設定根拠】

##### 1) 初回投与量

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-（治験実施計画書番号 TM5509-1）において、低用量域の 1、3、10、30 mg の単回経口投与による安全性と血漿中未変化体濃度の線形性が確認された。そこで、高用量域の公比を 2 に

減じて、初回投与量は 60 mg と設定した。

## 2) 最高用量

最高投与量 240 mg は、サルにおける無毒性量である 20 mg/kg/日およびその曝露量 (AUC) を基に安全係数 5 を考慮し設定した。

### 【投与方法の設定根拠】

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、本剤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。

また、食後投与は本試験における初回投与量の 60 mg で行うこととした。

### 9.4.5. 各被験者の用量の選択及び投与時期

治験薬は、「治験薬割り付け作業手順書」に従って割付責任者により割付けられた。ステップ 1、2、4、5 では投与日の午前 9 時から各被験者順番に治験薬を服用させることとした。ステップ 3 では、食後 30 分に治験薬を服用させた。

### 9.4.6. 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 10 mg と TM5509 錠 10 mg プラセボ、TM5509 錠 30 mg と TM5509 錠 30 mg プラセボは、それぞれ外観上識別不能とした。

割付けは、治験責任医師が指名した割付責任者が実施した。

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。

### 9.4.7. 前治療及び併用療法

有害事象に対する治療を除き、入院 14 日前から事後観察が終了するまで、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。

### 9.4.8. 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 に示す。



表 9.5 単回経口投与 (60 mg、120 mg、食事の影響 (60 mg)、180 mg、240 mg 投与)

項目	同意取得	スクリーニング	入院日 (Day -1)			投与日 (Day 1)												投与翌日 (Day 2)			投与翌々日 (Day 3)			退院日 (Day 4)	事後検査日 (Day 8)			
						0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	9	12	24			48			72	168				
投与後経過時間 (時間)																												
時刻 (時)			13	18	8	9	10	11	12	13	15	17	18	21	9	13	18	9	13	18	9							
(分)			0	0	0	0	30	0	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
食事			昼食	夕食	朝食 (食後服用のみ)										昼食			夕食			朝食	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	便潜血便性状		○ <sup>※1</sup>														○ <sup>※2</sup>											
採尿	薬物動態 <sup>※3</sup> (尿中)				○	→												→	→	→	→	→						

※1：便潜血検査のみ実施し、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投与翌々の21:00の便で検査をした

※3：240 mgのみ実施。なお、食事の影響 (60 mg・食後) については、同意取得・スクリーニング検査は空腹時に実施するため再度実施しなかった

【スクリーニング検査及び事後検査の許容範囲】

スクリーニング検査及び事後検査の許容範囲については、以下の通りとした。

設定時間	許容範囲
スクリーニング検査	投与日 (Day 1) -30 日から-2 日まで
事後検査	設定日-1 日から設定日+3 日まで

【入院期間中の安全性検査の許容範囲】

自覚症状・他覚所見、バイタルサイン、12 誘導心電図 (180 mg 投与群の集中解析を含む) 及び臨床検査 (尿検査と便検査を除く) の検査時間の許容範囲については、以下の通りとした。

設定時間	許容範囲
投与前検査	起床後から設定時間 (ポイント「投与前」の設定時間は、投薬時刻となる)
投与 1 日目の各時点	設定時間の±15 分以内
投与 2 日目の各時点	設定時間の±30 分以内
投与 3、4 日目	設定時間の±30 分以内

臨床検査 (尿検査の採尿の許容範囲)

設定時間	許容範囲
投与前、投与後	設定日の 6:00 から設定時間まで

臨床検査 (便検査の採便の許容範囲)

設定時間	許容範囲
投与前	設定時間-48 時間から投与前
投与後	設定時間の前日夕食後<設定時間≤設定時間の+36 時間

【血漿中未変化体濃度・代謝物のための採血時間の許容範囲】

血漿中未変化体濃度のための採血時間の許容範囲については、以下の通りとした。

設定時間	許容範囲
投与前	設定時間の-60 分から設定時間
投与後 30 分~4 時間	設定時間の±3 分以内
投与後 6~72 時間	設定時間の±5 分以内

【薬力学評価項目測定のための採血時間の許容範囲】

各日とも午前中は設定時刻の±5 分、午後は±30 分とした。

#### 【ゲノム薬理検査の許容範囲】

投与後に採血することとした。

#### 【蓄尿期間の許容範囲】

投与前は6時から設定時間まで。

投与後は、蓄尿開始及び蓄尿終了の設定時間について、それぞれ設定時間の-30分から設定時間までとした。

#### 9.5.1.1. 被験者背景

##### 1) スクリーニング検査時

スクリーニング検査時に以下について確認又は測定・検査を行った。

- ・ 同意取得日
- ・ 年齢（同意取得時）
- ・ 性別
- ・ 体重、身長、BMI
- ・ 既往症（既往症・合併症）
- ・ 選択除外基準の確認
- ・ 併用治療 [薬剤（サプリメント含む）及び療法]
- ・ 煙草、食品・飲料摂取（St.John's Wort 含有食品、カフェイン含有食品、酒類）

##### 2) 入院日

同意取得後から入院日までの以下の状況について、入院日に確認又は測定・検査を行った。併せて、選択除外基準への適合について再確認を行った。

- ・ 既往症（既往症・合併症）
- ・ 入院時除外基準の確認
- ・ 併用治療 [薬剤（サプリメント含む）及び療法]
- ・ 煙草、食品・飲料摂取（St.John's Wort 含有食品、カフェイン含有食品、酒類）

#### 9.5.1.2. 既往症・合併症

被験者の選択に際し、治験責任医師又は治験分担医師による問診時に既往症・合併症の聴取を行った。また必要に応じて、既存の医療記録を基に既往症・合併症の調査を行うこととした。既往症について、Day 1 投与前までに治癒した重篤な疾患については可能な限り、その他の治癒した疾患は治験薬投与日の1年前まで調査した。なお、感冒及び歯科治療については既往症としなかった。また、合併症についてはDay 1 投与前に発現している疾患について調査した。

既往症・合併症として、診断名、発症時期、現在の状況、治癒時期及び重症度(合併症についてのみ)を症例報告書に記載した。

### 9.5.1.3. 有効性の評価項目

本治験では有効性の主要評価項目を設定しなかった。

### 9.5.1.4. 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。

#### 9.5.1.4.1. 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。必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

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。

治験責任医師等は、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。

また、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、適切な措置を講じることとした。有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨伝えることとした。

##### 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

「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 9.6 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」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) 有害事象の追跡調査

治験中に生じたすべての治験薬との関連性が否定できない有害事象は、消失あるいは臨床的に重要でなくなるまで、もしくは慢性化したと明らかに判断されるまで、追跡調査を行った。

治験薬との関係が否定された有害事象に関しても可能な限り追跡を行った。

有害事象の追跡調査中に、「重篤な有害事象」のレベルまで進行した場合、あるいは新たに治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象が認められた場合、治験責任医師は速やかに状況を医療機関の長及び治験薬提供者へ報告することとした。

#### 9.5.1.4.2. 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〕 60 mg、120 mg、食事の影響（60 mg・空腹時、食後）、180 mg、240 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 4	投与前、投与後 1, 4, 8, 24, 48, 72 時間
事後検査	事後検査

#### 9.5.1.4.3. 12 誘導心電図

##### 1) 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〕 60 mg、120 mg、食事の影響（60 mg・空腹時、食後）、180 mg、240 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 4	投与前、投与後 2, 4, 6, 8, 24, 72 時間
事後検査	事後検査

##### 2) 12 誘導心電図（集中解析）

治験責任医師、治験分担医師あるいは治験協力者は心電図パラメータ（HR、PR、QRS、RR、QT、QTcF、QTcB）を計測するため、デジタル心電計を用いて下記の時期に被験者の 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。

なお、全時点で 3 回測定を行い、3 回の平均値を当該時点の測定値とした。

〔設定時間〕 180 mg

評価時点	設定時間
Day 1～Day 4	Day 1 投与前、投与後 2, 4, 6, 8, 24, 72 時間

#### 9.5.1.4.4. 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)、グルコース (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)、C 反応性蛋白 (CRP)
血液凝固系検査	APTT、PT、フィブリノゲン* *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、便性状

[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 4	投与後 24, 72 時間
事後検査	事後検査

[設定時間] (便潜血、便性状)

評価時点	設定時間
投与前	入院日
Day 2	投与後 24 時間

9.5.1.4.5. 免疫学的検査、尿中薬物検査

スクリーニング検査時のみ、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

9.5.2. 測定項目の適切性

1) 安全性評価項目の設定根拠

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。

### 9.5.3. 薬物濃度の測定

#### 9.5.3.1. 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 投与時のみ)

#### 9.5.3.2. 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・代謝物を測定した。

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・代謝物を測定した。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・代謝物

##### ① 血漿中未変化体濃度・代謝物測定用採血時期

Day 1：投与前、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 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。正確な採血時刻を症例報告書に記載した。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℃、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℃以下) した。

##### ③ 未変化体濃度・代謝物測定用の血漿試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・代謝物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

代謝物の測定を行った。



必要と判断された場合には、代謝物の測定が終了した後に残存する血漿試料を用いて更なる代謝物検討ができるものとした。この検討に備えて、浜松医科大学の要求に応じて薬物濃度測定施設は残存する予備試料を東北大学創生応用医学研究センターに送付することとした。追加して実施される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することとした。

血漿中未変化体濃度測定の定量下限は 1 ng/mL であった。

## 2) 尿中未変化体濃度・代謝物

240 mg 投与時のみ実施する予定であったが、ステップ 4 にて治験を中止したため、実施しなかった。

### 9.5.3.3. 薬物動態評価項目の設定根拠

健康成人男性における TM5509 単回経口投与時の薬物動態を評価するため設定した。

本剤は、胆汁中排泄と考えられているので、尿中排泄については今回の最高投与量において検討することとした。

## 9.5.4. 薬力学検査

### 9.5.4.1. 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。ただし、食事の影響 (60 mg) については、異常変動の有無の判断基準項目 (FDP、フィブリノゲン、D-ダイマー) のみを実施した。

なお、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。

- ・ 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
- ・  $\alpha_2$ -PI
- ・ FDP

[設定時間] 60 mg、120 mg、食事の影響 (60 mg・空腹時、食後)、180 mg、240 mg

評価時点	設定時間
Day 1～Day 4	0 (投与前 20 分)、投与後 2, 4, 6, 24, 48, 72 時間

#### 9.5.4.2. 薬力学評価項目の設定根拠

TM5509 単回経口投与時の薬理作用を評価するため、線溶系メカニズムを中心に設定した。

#### 9.5.5. 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
    - ウリジン二リン酸 (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-1
  
- 2) 1) の遺伝子群に関して、末梢血よりゲノムデオキシリボ核酸 (DNA) を抽出し、ダイレクトシーケンス法、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、各遺伝子のエクソン、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。  
採血時間は、TM5509 投与日 (Day 1 投与後 3 時間) とし、採血量は EDTA 血 5 mL とした。  
また、食事の影響 (60 mg・食後) 投与については、当該項目の検討を実施しなかった。

#### 9.5.6. 探索的項目の検討

G-CSF、PCLT、新規 PAI-1 活性

薬力学的検査に併行して採血を行い測定した (G-CSF のみ投与前、投与後 24 時間、48 時間の 3 時点のみ採血)。

なお、食事の影響 (60 mg) は実施しなかった。

#### 9.6. データの品質保証

治験責任医師は、治験実施計画書、GCP 及び適用される規制要件を遵守して、治験が実施され、データが得られ、文書として記録され、報告されることを保証するために、文書として記載された標準業務手順書を作成し、品質保証及び品質管理システムを構築・維持した。治験責任医師又は治験責任医師から委託されたものは、一部あるいは全ての実施医療機関の調査又は監査を実施することがあることとした。監査担当者は、モニタリング部

門あるいは開発に係る部門から独立していることとした。医療機関における監査では必須文書、症例報告書及び原資料等を確認するために、監査担当者による直接閲覧を実施した。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。

#### 9.7.1.1. 解析対象集団の定義

原則、下記の方針とするが、必要に応じて医学専門家の意見・助言を参考として症例検討会を実施し、決定した。

##### 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かった。

##### 3) 安全性解析対象集団

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

治験薬を投与した症例のうち、薬力学の項目が治験薬投与後 1 時点以上で測定された症例を薬力学解析対象集団とした。

### 9.7.1.2. 有効性の解析

解析評価項目なし。

### 9.7.1.3. 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象として、以下の評価項目について検討した。

- ・ 有害事象、副作用
- ・ 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）
- ・ 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（集中解析含む）

#### 9.7.1.4. 有害事象と副作用

##### 1) 解析方法

- ・ 有害事象名は国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) を用いてコード化し、MedDRA/J 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。

#### 9.7.1.5. 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。

#### 9.7.1.6. 12 誘導心電図

180 mg を投与された被験者においては、心電図パラメータ (HR、PR、QRS、RR、QT、QTcF、QTcB) について、各測定時点における要約統計量を求めた。