

9.7.1.7. 臨床検査値

解析項目(*: カテゴリ値)

血液学的検査	WBC、RBC、Hb、Ht、PLT、 白血球分画 (NEUTRO、EOSINO、BASO、MONO、LYMPHO)
血液生化学的検査	TP、Alb、LDH、AST、ALT、Al-p、LAP、 γ -GTP、T-Bil、D-Bil、GLU、 BUN、CRE、UA、TC、TG、CK、Na、K、Cl、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*
便検査	便潜血*、便性状*

上記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。

また、上記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症例数に対する割合を求めた。

9.7.1.8. 薬力学的評価項目の解析

薬力学解析対象集団を対象として、以下の解析項目について、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、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。

- ・ t-PAI 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

9.7.1.9. 欠測値や外れ値の取り扱い

欠測値や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・助言を参考とし、データ固定前までに決定した。解析除外例または除外値については、個別値の一覧表には掲載するが、要約統計量などの集計からは除外した。

9.7.2. 被験者数の決定

38 例

ステップ 1, 2, 4, 5: 8 例 (計 4 ステップ)

ステップ 3: 6 例

【設定根拠】

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症例数を設定した。

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 12 月 16 日に作成され (第 1.0 版)、2014 年 1 月 7 日 (第 1.1 版)、2014 年 1 月 29 日 (第 1.2 版)、2014 年 4 月 11 日に改訂された (第 1.3 版)。

9.8.2. 解析計画の変更

本治験の解析計画書は、2014 年 7 月 25 日に作成された (第 1.0 版)。

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 の投与は行われず、240 mg で予定されていた解析は実施しなかった。

10. 治験対象被験者

10.1. 被験者の内訳

解析対象集団の内訳を図 10.1 に、治験の完了と中止理由別の頻度集計を表 10.1 に示す。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した後、ステップ 1 60 mg 群 6 例、ステップ 2 120 mg 群 6 例、ステップ 3 60 mg（食事の影響）群 6 例、ステップ 4 180 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 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。

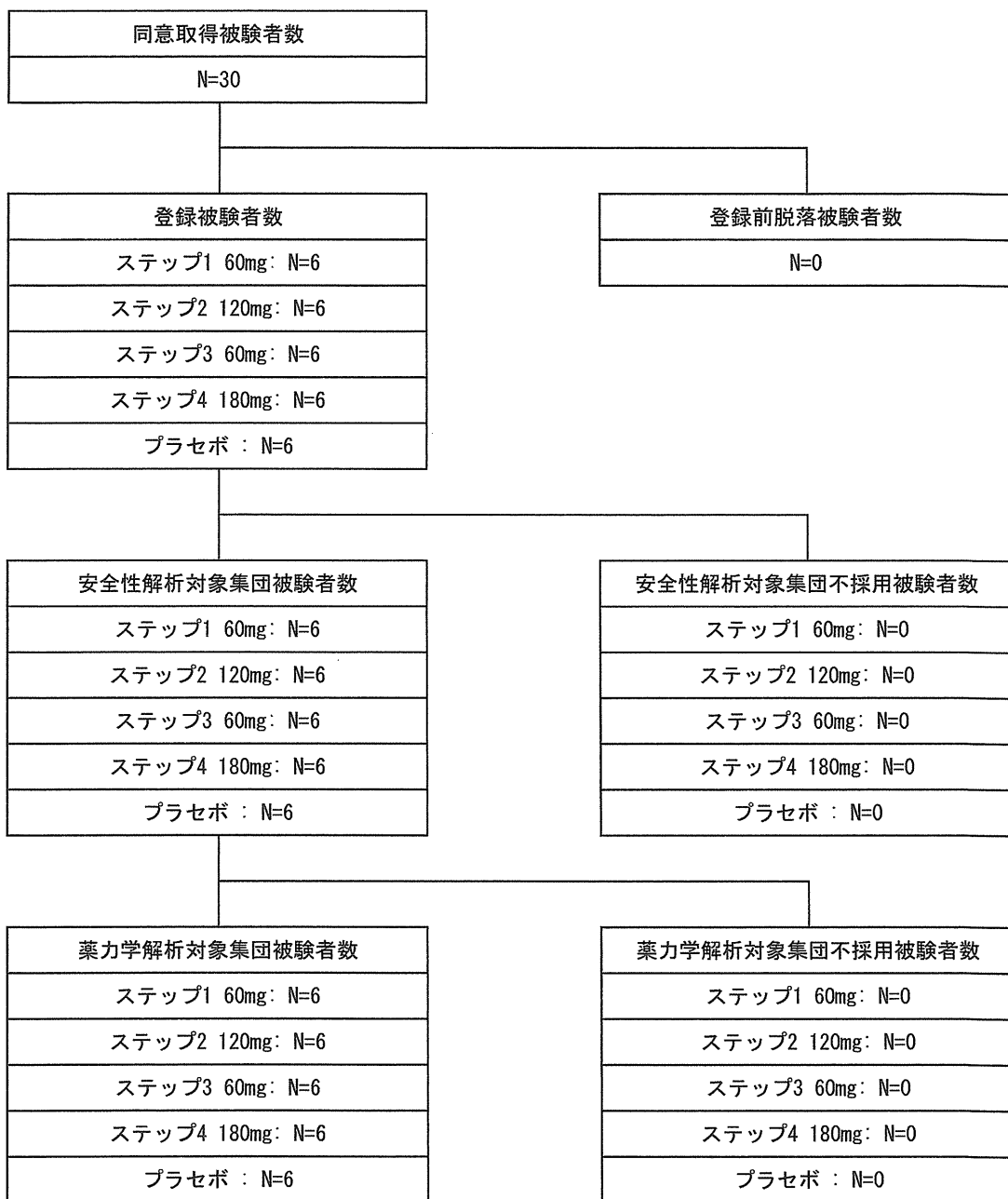


図 10.1 解析対象集団の内訳

表 10.1 治験の完了と中止理由別の頻度集計 (安全性解析対象集団)

内訳	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4	プラセボ	合計
	60mg n (%)	120mg n (%)	60mg n (%)	180mg n (%)	n (%)	n (%)
同意取得症例数	6	6	6	6	6	30
登録被験者数	6	6	6	6	6	30
投与に至らなかった症例数	-	-	-	-	-	-
安全性解析対象集団						
採用	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	30 (100.0)
不採用	0 (0.0)	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)	6 (100.0)	30 (100.0)
不採用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

10.2. 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書から逸脱した症例を表 14.1-4 に示す。

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

解析対象集団の内訳を表 14.1-1 に示す。

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、被験薬が投与され、血漿中未変化体濃度もしくは尿中未変化体濃度の検体が採取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 [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]、薬力学解析対象集団は 30 例 [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] であった。

11.2. 人口統計学的特性

安全性解析対象集団での人口統計学的特性を表 11.1 に示す。安全性解析対象集団における同意取得時の年齢、身長、BMI、体重、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。

表 11.1 人口統計学的特性 (安全性解析対象集団)

因子	ステップ1 60mg	ステップ2 120mg	ステップ3 60mg		ステップ4 180mg	プラセボ	検定結果 統計量 p値
	N = 6	N = 6	空腹時 N = 6	食後 N = 6	N = 6	N = 6	
同意取得時年齢 - 歳							
被験者数	6	6	6		6	6	
平均値	24.5	31.3	30.8		32.0	25.8	
標準偏差	3.02	8.26	8.80		7.80	5.19	5.3
中央値、最小値、最大値	24.5、21、29	29.5、21、43	28.5、22、43		31.0、21、43	24.5、20、35	0.260
身長 - cm							
被験者数	6	6	6		6	6	
平均値	172.08	170.80	171.55		171.63	171.88	
標準偏差	9.172	4.803	5.936		6.539	6.525	0.1
中央値、最小値、最大値	169.70、163.2、186.7	169.80、164.8、178.1	172.30、163.9、179.1		169.45、162.5、178.7	171.75、164.3、181.3	0.999
BMI							
被験者数	6	6	6		6	6	
平均値	21.37	22.00	22.00		21.13	21.73	
標準偏差	1.252	1.128	2.167		1.419	2.479	1.1
中央値、最小値、最大値	21.50、19.5、23.1	21.95、20.5、23.5	21.85、19.9、24.3		20.75、19.6、23.8	22.50、18.5、24.6	0.890
体重 - kg							
被験者数	6	6	6		6	6	
平均値	63.30	64.23	64.45		61.50	64.15	
標準偏差	6.274	4.325	2.788		5.037	7.414	1.0
中央値、最小値、最大値	64.95、54.9、70.3	64.75、57.7、68.4	64.45、61.3、68.0		62.35、54.2、67.9	62.65、53.3、74.3	0.913
既往症 n(%)							
なし	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	-
あり	0 (0.0)	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)	6 (100.0)	6 (100.0)	-
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

・同意取得時年齢、身長、体重、BMIはKruskal-Wallis検定、既往症、合併症はFisherの正確検定を用いた。

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

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。CL/F は 0.521~2.07 L/h となり、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ と共に投与量の増加に伴う変動は認められなかった。投与量 180 mg の C_{max} 、 AUC_{0-24h} 、 AUC_{0-48h} 、 AUC_{0-last} 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_{0-last} 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。

用量依存性を投与量 60~180 mg で検討した結果、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。また、 C_{max} 、 AUC_{0-24h} 及び AUC_{0-last} と対応する投与量との関係から直線回帰分析を行い、得られた回帰式の切片の 95%信頼区間を算出した結果、いずれのパラメータも 95%信頼区間はゼロを挟まなかったことから、 C_{max} 、 AUC_{0-24h} 及び AUC_{0-last} と投与量との間に線形関係は認められなかった。

また、本治験の先行試験で得られた投与量 1~30 mg の結果を併せ、1~180 mg で用量依存性を検討した。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} 、 AUC_{0-24h} 、 AUC_{0-48h} 及び AUC_{0-last} と対応する投与量との関係から直線回帰分析を行い、得られた回帰式の切片の 95%信頼区間を算出した結果、1~120 mg の範囲でいずれのパラメータも 95%信頼区間はゼロを挟んだことから、1~120 mg の範囲で投与量との間に線形関係が認められたと判断した。

11.4.1.2. 薬力学の解析

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 の測定時期別の平均値の推移を図 14.4.2-3 に、測定時期別の要約統計量を表 14.4.2-1 及び表 14.4.2-2 に示す。また、被験者毎の測定値の推移を図 14.4.2-1 及び図 14.4.2-2 に示す。各投与群において薬力学的項目に顕著な変動は認められなかった。

また、60 mg 群における空腹時と食後の比較を表 14.4.2-3 及び図 14.4.2-4 に示す。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。

11.4.2. 統計・解析上の論点

11.4.2.1. 共変量による調整

共変量による調整は行わなかった。

11.4.2.2. 脱落又は欠測値の取扱い

脱落又は欠測値の取扱いは 9.7.1.9 に示した。

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

本治験は、単施設での実施のため、施設を考慮した評価項目の統計解析は実施しなかった。

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

本治験では部分集団の検討は行わなかった。

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

11.4.1.1 参照

11.4.5. 薬物－薬物及び薬物－被験者の相互作用

本治験では実施しなかった。

11.4.6. 被験者ごとの表示

個々の薬物動態の解析結果を付録 16.2.5 に、薬力学データを付録 16.2.10 に添付した。

11.4.7. 薬物動態、薬力学の結論

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。

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。

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被験者 [ステップ 1 60 mg 群 6 例、ステップ 2 120 mg 群 6 例、ステップ 3 60 mg（食事の影響）群 6 例、ステップ 4 180 mg 群 6 例、プラセボ群 6 例] に治験薬が単回投与された。投与状況の一覧を付録 16.2.5 に添付した。

12.2. 有害事象

12.2.1. 有害事象の簡潔な要約

ステップ 1、2、4 及びステップ 3 の有害事象の要約を表 12.1 及び表 12.2 に示し、副作用の要約を表 14.3.1-3 及び表 14.3.1-4 に示す。

本治験では治験薬投与後に 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、180 mg 群 3 例 3 件、プラセボ群 1 例 1 件であり、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 例各 1 件であった。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。

表 12.1 有害事象の要約（ステップ1、2、4）（安全性解析対象集団）

項目	ステップ1 60mg N = 6		ステップ2 120mg N = 6		ステップ4 180mg N = 6		TM5509群 N = 18		プラセボ N = 6		合計 N = 24	
	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	0 (0.0)	0	2 (33.3)	4	3 (50.0)	3	5 (27.8)	7	1 (16.7)	1	6 (25.0)	8
程度 ¹⁾												
軽度	0 (0.0)	0	2 (33.3)	4	3 (50.0)	3	5 (27.8)	7	1 (16.7)	1	6 (25.0)	8
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
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
治験薬との関連性												
否定できる	0 (0.0)	0	2 (33.3)	4	1 (16.7)	1	3 (16.7)	5	1 (16.7)	1	4 (16.7)	6
関連あり	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	2 (11.1)	2	0 (0.0)	0	2 (8.3)	2
死亡に至った症例	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
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
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

1) 程度については、同一被験者において同一の事象が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。

表 12.2 有害事象の要約（ステップ3）（安全性解析対象集団）

項目	ステップ3 60mg			
	空腹時 N = 6		食後 N = 6	
	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
全ての有害事象	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
程度 ¹⁾				
軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
重度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
治験薬との関連性				
否定できる	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
関連あり	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
死亡に至った症例	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
中止に至った有害事象	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。

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 17.1 を用いてコード化し、SOC と PT の分類を用いた。

ステップ1、2、4 及びステップ3 の有害事象を SOC、PT 及び投与群別に表 12.3 及び表 12.4 に、副作用を表 12.5 及び表 12.6 に示す。

本治験では、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。

表 12.3 有害事象のSOC、PT 及び重症度別発現頻度（ステップ 1、2、4）（安全性解析対象集団）（続く）

SOC ¹⁾	PT ¹⁾	程度 ²⁾	ステップ1 60mg N = 6		ステップ2 120mg N = 6		ステップ4 180mg N = 6		TM5509群 N = 18		プラセボ N = 6		合計 N = 24			
			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
全ての有害事象		軽度	0 (0.0)	0	2 (33.3)	4	3 (50.0)	3	5 (27.8)	7	1 (16.7)	1	6 (25.0)	8		
		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		
		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		
筋骨格系および結合組織障害		軽度	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	0 (0.0)	0	2 (11.1)	2	0 (0.0)	0	2 (8.3)	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		
		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		
四肢不快感		軽度	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	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		
		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		
背部痛		軽度	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	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		
		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		
神経系障害		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	2 (11.1)	2	0 (0.0)	0	2 (8.3)	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		
		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		
頭痛		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	2 (11.1)	2	0 (0.0)	0	2 (8.3)	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		
		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		
臨床検査		軽度	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	1 (16.7)	1	3 (16.7)	3	1 (16.7)	1	4 (16.7)	4		
		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		
		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		
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	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	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		

SOC ¹⁾	PT ¹⁾	程度 ²⁾	ステップ1 60mg N = 6		ステップ2 120mg N = 6		ステップ4 180mg N = 6		TM5509群 N = 18		プラセボ N = 6		合計 N = 24	
			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
			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)
アラニン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	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	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	
	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	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (4.2)	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	
	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	
尿中血陽性	軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	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	
	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	

1) SOC及びPTは、MedDRA Ver. 17.1を用いた。

2) 同一被験者において複数の有害事象が発現された場合には、程度の重いものを採用した上で1例とカウントした。

表 12.4 有害事象の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（ステップ3）（安全性解析対象集団）（続く）

SOC ¹⁾	PT ¹⁾	程度 ²⁾	ステップ3 60mg			
			空腹時 N = 6		食後 N = 6	
			例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
全ての有害事象		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		重度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		重度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
四肢不快感		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		重度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
背部痛		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		重度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
神経系障害		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		重度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
頭痛		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		重度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
臨床検査		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		重度	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	0 (0.0)	0
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

SOC ¹⁾	PT ¹⁾	程度 ²⁾	ステップ3 60mg			
			空腹時 N = 6		食後 N = 6	
			例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
		重度	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
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		重度	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	0 (0.0)	0
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		重度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	尿中血陽性	軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		重度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

1) SOC及びPTは、MedDRA Ver. 17.1を用いた。

2) 同一被験者において複数の有害事象が発現された場合には、程度の重いものを採用した上で1例とカウントした。

表 12.5 副作用のSOC、PT及び重症度別発現頻度（ステップ1、2、4）（安全性解析対象集団）

SOC ¹⁾ PT ¹⁾	程度 ²⁾	ステップ1 60mg N = 6		ステップ2 120mg N = 6		ステップ4 180mg N = 6		TM5509群 N = 18		プラセボ N = 6		合計 N = 24	
		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
全ての有害事象	軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	2 (11.1)	2	0 (0.0)	0	2 (8.3)	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
	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
神経系障害	軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	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
	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
頭痛	軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	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
	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
臨床検査	軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	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
	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
尿中血陽性	軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	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
	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

1) SOC及びPTは、MedDRA Ver. 17.1を用いた。

2) 同一被験者において複数の有害事象が発現された場合には、程度の重いものを採用した上で1例とカウントした。

表 12.6 副作用の SOC、PT 及び重症度別発現頻度（ステップ3）（安全性解析対象集団）

SOC ¹⁾	PT ¹⁾	程度 ²⁾	ステップ3 60mg			
			空腹時 N = 6		食後 N = 6	
			例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
全ての有害事象		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		重度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
神経系障害		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		重度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
頭痛		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		重度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
臨床検査		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		重度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
尿中血陽性		軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		中等度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
		重度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

1) SOC及びPTは、MedDRA Ver. 17.1を用いた。

2) 同一被験者において複数の有害事象が発現された場合には、程度の重いものを採用した上で1例とカウントした。