

### 12.2.3. 有害事象の分析

ステップ 1、2、4 及びステップ 3 における重症度別の有害事象を表 12.3 及び表 12.4 に、重症度別の副作用を表 12.5 及び表 12.6 に示す。

発現した有害事象は全て軽度であり、消失していることが確認されている。副作用は 180 mg 群に 2 例 2 件認められ、その内訳は、尿中血陽性 1 例 1 件、頭痛 1 例 1 件であった。

### 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 に添付した。

## 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。

## 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

ステップ 1、2、4 及びステップ 3 における臨床検査値の異常変動発現頻度を表 14.3.4-23 及び表 14.3.4-24 に示す。

### 12.4.2. 各臨床検査項目の評価

#### 12.4.2.1. 治験期間を通しての臨床検査値

ステップ 1、2、4 及びステップ 3 における測定時期別の血液学的検査値、血液生化学的検査値、血液凝固系検査値及び尿検査の要約統計量を表 14.3.4-1～表 14.3.4-2、表 14.3.4-3～表 14.3.4-4、表 14.3.4-5～表 14.3.4-6 及び表 14.3.4-7～表 14.3.4-8 に示す。

ステップ 1、2、4 及びステップ 3 における測定時期別の血液学的検査値、血液生化学的検査値、血液凝固系検査値及び尿検査の平均値の推移を図 14.3.4-3～図 14.3.4-4、図 14.3.4-7～図 14.3.4-8、図 14.3.4-11～図 14.3.4-12 及び図 14.3.4-15～図 14.3.4-16 に示す。

ステップ 1、2、4 及びステップ 3 における測定時期別の尿検査、尿沈渣、便潜血及び便性状の頻度及び割合を表 14.3.4-9～表 14.3.4-10、表 14.3.4-11～表 14.3.4-12、表 14.3.4-17～表 14.3.4-18 及び表 14.3.4-21～表 14.3.4-22 に示す。

#### 12.4.2.2. 個々の被験者の変化

個々の被験者について、ステップ 1、2、4 及びステップ 3 における測定時期別の血液学的検査値、血液生化学的検査値、血液凝固系検査値及び尿検査の推移を図 14.3.4-1～図 14.3.4-2、図 14.3.4-5～図 14.3.4-6、図 14.3.4-9～図 14.3.4-10 及び図 14.3.4-13～図 14.3.4-14 に示す。また、尿検査、尿沈渣及び便潜血の投与前と各測定時期のクロス集計を表 14.3.4-13～表 14.3.4-14、表 14.3.4-15～表 14.3.4-16 及び表 14.3.4-19～表 14.3.4-20 に示す。

#### 12.4.2.3. 個々の臨床的に重要な異常

ステップ1、2、4及びステップ3の臨床検査値の異常変動発現頻度を表14.3.4-23及び表14.3.4-24に示す。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(120 mg群1例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(120 mg群1例)、クレアチンホスホキナーゼ(プラセボ群1例)及び潜血(180 mg群1例)に異常変動が認められた。

いずれも有害事象と判断され、その内訳はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加1例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加1例、尿中血陽性1例であった。このうち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は同一被験者に発現した。いずれの有害事象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、臨床検査値異常により中止に至った被験者もいなかった。

60 mg(食事の影響)群においては、臨床検査に関連する有害事象は認められなかった。

### 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

ステップ1、2、4及びステップ3の測定時期別のバイタルサインの要約統計量を表14.3.5-1及び表14.3.5-2に、各被験者の推移を図14.3.5-1及び図14.3.5-2に、平均値の推移を図14.3.5-3及び図14.3.5-4に示す。腋窩体温において、基準値外の値を示した被験者がいたものの、異常と判断された変動は認められなかった。

#### 12.5.2. 12誘導心電図

測定時期別の12誘導心電図(集中解析)の要約統計量を表14.3.6-1に、12誘導心電図(集中解析)の各被験者の推移及び平均値の推移を図14.3.6-1及び図14.3.6-2に示す。12誘導心電図及び12誘導心電図(集中解析)の各測定値に異常はなく、異常変動も認められなかった。

### 12.6. 安全性の結論

20~43歳の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。

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。いずれの有害事象の程度も軽度であり、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 180 mg 群 2 例各 1 件 (尿中血陽性、頭痛) 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問題はなく、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た。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  $C_{max}$  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。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 の 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。

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（本報告書では、以下省略）

### 14.1. 人口統計学的データ

- 表14.1-1 解析対象集団の内訳
- 図14.1-1 解析対象集団の内訳（グラフ）
- 表14.1-2 治験の完了と中止理由の頻度集計
- 表14.1-3 人口統計学的特性
- 表14.1-4 治験実施計画書から逸脱した症例

### 14.2. 有効性データ

該当せず

### 14.3. 安全性データ

#### 14.3.1. 有害事象の表示

- 表14.3.1-1 有害事象の要約（ステップ1、2、4）
- 表14.3.1-2 有害事象の要約（ステップ3）
- 表14.3.1-3 副作用の要約（ステップ1、2、4）
- 表14.3.1-4 副作用の要約（ステップ3）
- 表14.3.1-5 有害事象のSOC、PT及び重症度別発現頻度（ステップ1、2、4）
- 表14.3.1-6 有害事象のSOC、PT及び重症度別発現頻度（ステップ3）
- 表14.3.1-7 副作用のSOC、PT及び重症度別発現頻度（ステップ1、2、4）
- 表14.3.1-8 副作用のSOC、PT及び重症度別発現頻度（ステップ3）

#### 14.3.2. 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一覧表

- 表14.3.2-1. 死亡に至った有害事象一覧表
- 表14.3.2-2. 重篤な有害事象一覧表
- 表14.3.2-3. 中止に至った有害事象一覧表

#### 14.3.3. 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

該当せず

#### 14.3.4. 被験者毎の個々の臨床検査異常値の一覧表

- 表14.3.4-1 測定時期別の血液学的検査値の要約統計量（ステップ1、2、4）
- 表14.3.4-2 測定時期別の血液学的検査値の要約統計量（ステップ3）
- 図14.3.4-1 臨床検査値（血液学的検査）（グラフ・被験者毎）（ステップ1、2、4）
- 図14.3.4-2 臨床検査値（血液学的検査）（グラフ・被験者毎）（ステップ3）
- 図14.3.4-3 臨床検査値 平均値±標準偏差（血液学的検査）（グラフ）（ステップ1、

2、4)

- 図14.3.4-4 臨床検査値 平均値±標準偏差 (血液学的検査) (グラフ) (ステップ3)
- 表14.3.4-3 測定時期別の血液生化学的検査値の要約統計量 (ステップ1、2、4)
- 表14.3.4-4 測定時期別の血液生化学的検査値の要約統計量 (ステップ3)
- 図14.3.4-5 臨床検査値 (血液生化学的検査) (グラフ・被験者毎) (ステップ1、2、4)
- 図14.3.4-6 臨床検査値 (血液生化学的検査) (グラフ・被験者毎) (ステップ3)
- 図14.3.4-7 臨床検査値 平均値±標準偏差 (血液生化学的検査) (グラフ) (ステップ1、2、4)
- 図14.3.4-8 臨床検査値 平均値±標準偏差 (血液生化学的検査) (グラフ) (ステップ3)
- 表14.3.4-5 測定時期別の血液凝固系検査値の要約統計量 (ステップ1、2、4)
- 表14.3.4-6 測定時期別の血液凝固系検査値の要約統計量 (ステップ3)
- 図14.3.4-9 臨床検査値 (血液凝固系検査) (グラフ・被験者毎) (ステップ1、2、4)
- 図14.3.4-10 臨床検査値 (血液凝固系検査) (グラフ・被験者毎) (ステップ3)
- 図14.3.4-11 臨床検査値 平均値±標準偏差 (血液凝固系検査) (グラフ) (ステップ1、2、4)
- 図14.3.4-12 臨床検査値 平均値±標準偏差 (血液凝固系検査) (グラフ) (ステップ3)
- 表14.3.4-7 測定時期別の尿検査の要約統計量 (ステップ1、2、4)
- 表14.3.4-8 測定時期別の尿検査の要約統計量 (ステップ3)
- 図14.3.4-13 臨床検査値 (尿検査) (グラフ・被験者毎) (ステップ1、2、4)
- 図14.3.4-14 臨床検査値 (尿検査) (グラフ・被験者毎) (ステップ3)
- 図14.3.4-15 臨床検査値 平均値±標準偏差 (尿検査) (グラフ) (ステップ1、2、4)
- 図14.3.4-16 臨床検査値 平均値±標準偏差 (尿検査) (グラフ) (ステップ3)
- 表14.3.4-9 測定時期別の尿検査の頻度及び割合 (ステップ1、2、4)
- 表14.3.4-10 測定時期別の尿検査の頻度及び割合 (ステップ3)
- 表14.3.4-11 測定時期別の尿沈渣の頻度及び割合 (ステップ1、2、4)
- 表14.3.4-12 測定時期別の尿沈渣の頻度及び割合 (ステップ3)
- 表14.3.4-13 尿検査の投与前と各測定時期のクロス集計 (ステップ1、2、4)
- 表14.3.4-14 尿検査の投与前と各測定時期のクロス集計 (ステップ3)
- 表14.3.4-15 尿沈渣の投与前と各測定時期のクロス集計 (ステップ1、2、4)
- 表14.3.4-16 尿沈渣の投与前と各測定時期のクロス集計 (ステップ3)
- 表14.3.4-17 測定時期別の便潜血の頻度及び割合 (ステップ1、2、4)
- 表14.3.4-18 測定時期別の便潜血の頻度及び割合 (ステップ3)
- 表14.3.4-19 便潜血の投与前と各測定時期のクロス集計 (ステップ1、2、4)

- 表14.3.4-20 便潜血の投与前と各測定時期のクロス集計 (ステップ3)
- 表14.3.4-21 測定時期別の便性状の頻度及び割合 (ステップ1、2、4)
- 表14.3.4-22 測定時期別の便性状の頻度及び割合 (ステップ3)
- 表14.3.4-23 臨床検査値の異常変動発現頻度 (ステップ1、2、4)
- 表14.3.4-24 臨床検査値の異常変動発現頻度 (ステップ3)

#### 14.3.5. バイタルサイン

- 表14.3.5-1 測定時期別のバイタルサインの要約統計量 (ステップ1、2、4)
- 表14.3.5-2 測定時期別のバイタルサインの要約統計量 (ステップ3)
- 図14.3.5-1 バイタルサイン (グラフ・被験者毎)(ステップ1、2、4)
- 図14.3.5-2 バイタルサイン (グラフ・被験者毎)(ステップ3)
- 図14.3.5-3 バイタルサイン 平均値±標準偏差 (グラフ)(ステップ1、2、4)
- 図14.3.5-4 バイタルサイン 平均値±標準偏差 (グラフ)(ステップ3)

#### 14.3.6. 12誘導心電図

- 表14.3.6-1 測定時期別の12誘導心電図(集中解析)の要約統計量
- 図14.3.6-1 12誘導心電図 (集中解析)(グラフ・被験者毎)
- 図14.3.6-2 12誘導心電図 (集中解析) 平均値±標準偏差(グラフ)

### 14.4. 薬物動態、薬力学データ

#### 14.4.1. 薬物動態

16.2.5 参照

#### 14.4.2. 薬力学データ

- 表14.4.2-1 測定時期別の薬力学項目の要約統計量 (ステップ1、2、4)
- 表14.4.2-2 測定時期別の薬力学項目の要約統計量 (ステップ3)
- 表14.4.2-3 薬力学項目の60mg投与群における空腹時と食後の比較
- 図14.4.2-1 薬力学項目 (グラフ・被験者毎)(ステップ1、2、4)
- 図14.4.2-2 薬力学項目 (グラフ・被験者毎)(ステップ3)
- 図14.4.2-3 薬力学項目 平均値±標準偏差 (グラフ)
- 図14.4.2-4 薬力学項目 平均値±標準偏差 60mg投与群における空腹時と食後の比較 (グラフ)

## 15. 引用文献の一覧表

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



## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	10	290-296	2014
Eren M, Boe A, Murphy SB, Place AT, Nagpal V, Morales-Nebreda L, Ulrich 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.	13	7090-7095	2014
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.	32	946-958	2014
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.	308	F614-626	2015
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.	10	e0116504	2015
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.	Cancer Biol Ther.	16	253-260	2015
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.	Plos One.	10	e0124510	2015

# PERSPECTIVES

SCIENCE & SOCIETY

## Drug discovery in renal disease —towards a more efficient framework

Toshio Miyata, Tsuyoshi Ando, Hisami Hiragi, Kanako Watanabe, Fumi Yamamoto, Douglas E. Vaughan, Tatsuo Kurokawa, Yoshiteru Oshima, Charles van Ypersele de Strihou and Masahiro Takeuchi

**Abstract** | The time and cost involved in bringing new drugs to the market hamper their approval. This problem is especially apparent in the case of renal diseases. Efficient drug research requires an *a priori* understanding of disease pathophysiology, target validation, rational and efficient drug discovery strategies and early testing of the physiological and pharmacological effects of the new agent in humans. Drug development initiated by academia benefits from international research networks and relies on internationally acceptable high-quality nonclinical data packages and bulk investigational drugs. Academics should, therefore, better understand pharmaceutical practice regulations and novel, efficient drug-development strategies. Many researchers remain unfamiliar with these areas and should collaborate with regulatory authorities to discover and validate surrogate markers for use in drug development, and to efficiently and effectively maximize the benefits and minimize the adverse effects of new drugs. The Japanese government and regulatory authorities have implemented a framework to encourage such collaborations; extension of this framework beyond its current reach is envisaged.

Miyata, T. *et al.* *Nat. Rev. Nephrol.* 10, 290–296 (2014); published online 18 March 2014; doi:10.1038/nrneph.2014.36

### Introduction

The number of newly approved drugs continues to decrease over time<sup>1–3</sup> as a result of the attrition of tested novel molecules, the increasing time needed to market new agents and their potential clinical risks—all of which entail rising costs. Moreover, despite the large number of affected patients, very few drugs have been developed to treat kidney disease.<sup>4</sup> As of 22 January 2014, a total of 4,726 trials (2,837 in North America and 1,290 in Europe) of investigational new drug applications were registered in the ClinicalTrials.gov registry of federally and privately supported clinical trials conducted around the world.<sup>5</sup> However, only 13 of these trials related to diabetic nephropathy, a major cause of CKD.

A lack of experimental animals that mimic human kidney disease, as well as the difficulty in extrapolating findings from animals to humans, has hampered

progress. Indeed, the development of bardoxolone methyl, an antioxidant inflammation modulator that acts through induction of the Keap1–Nrf2 pathway,<sup>6</sup> perhaps illustrates this point best. The BEACON placebo-controlled phase III trial of bardoxolone methyl in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 4 chronic kidney disease (CKD) was terminated early due to serious cardiovascular events (that is, heart failure) in the treatment group.<sup>7</sup> Such events were not reported in preclinical animal studies;<sup>8</sup> however, no perfect animal model of human diabetic kidney disease currently exists.<sup>9</sup> Analogues of bardoxolone methyl were shown to worsen diabetic nephropathy in a rat model of type 2 diabetic kidney disease, but the reported adverse effect (liver dysfunction) has not been observed in human trials. Innovation in kidney disease therapies is further hampered by a lack of validated surrogate end points that can be used in clinical trials as an alternative to well-accepted but difficult to reach robust end points that require long

follow-up times, such as doubling of serum creatinine levels or progression to end-stage renal disease (ESRD).

The discovery and clinical development of new drugs is a lengthy and very costly process; an estimated 10–17 years and US\$0.8–1.7 billion are required to bring a therapeutic agent to the market.<sup>1,3,10</sup> Several years are needed before clinical studies are undertaken in humans. Traditionally, early, phase I clinical studies focus on the pharmacological characteristics of an agent in humans (including pharmacokinetics and pharmacodynamics), whereas efficacy in humans is tested only in proof-of-concept phase II trials (Figure 1).

The main causes of drug attrition have changed over time. In 1991, poor pharmacokinetic properties were implicated in approximately 40% of cases of drug attrition but this decreased to <10% of cases during the subsequent decade.<sup>1,11</sup> Currently, the main reason for drug attrition is a lack of efficacy in humans. Attrition rates are, therefore, highest (approximately 60%) during phase II trials.<sup>12</sup> To reduce the time and costs involved in drug discovery and approval, an *a priori* understanding of the pathophysiology of the relevant disease, target validation, rational and efficient drug discovery, and early testing of the physiological and pharmacological effects of the agent in humans are required.

In this Review, we discuss the current status of drug development, the remaining challenges and the need for closer collaboration between academia, industry and regulatory authorities. We also describe the current Japanese framework that was implemented to facilitate such collaboration.

### Guidelines for drug development

The FDA has paid special attention to the revision of drug development and regulatory processes<sup>13</sup> and has highlighted the importance of translational research to develop new concepts and tools to efficiently select drug candidates at an early stage of clinical development.<sup>1</sup> In Europe, the Committee for Medicinal Products for Human Use has offered similar guidance for exploratory early clinical studies,<sup>14</sup> which have no therapeutic intent, and are not intended to examine clinical tolerability, but

### Competing interests

The authors declare no competing interests.