

201415014A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等実用化研究事業
(難治性疾患実用化研究事業)

ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症に対する
ピルビン酸ナトリウム治療法の開発に関する研究
—試薬からの希少疾病治療薬開発の試み—

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古賀 靖敏

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症に対するピルビン酸ナトリウム治療法の開発 — 試薬からの希少疾病治療薬開発の試み—	古賀 靖敏	1
(資料) Phase I 試験総括報告書		

II. 分担研究報告

1. ミトコンドリア脳筋症の生化学的スクリーニング法の開発に関する研究	村山 圭	165
2. ミトコンドリア病に対するピルビン酸ナトリウム治療法の検討	齋藤 伸治	170
3. 難治性ミトコンドリア病患者 4 例へのピルビン酸ナトリウムによる治療経験と ミトコンドリア病に対する系統的病因探索システムについての研究	大竹 明	172
4. ミトコンドリア機能とヘッジホッグシグナルに関する研究	藤井 克則	175
5. ミトコンドリア脳筋症に合併する高乳酸血症のピルビン酸ナトリウムによる 治療薬開発についての研究	但馬 剛	176
6. ミトコンドリア脳筋症の臨床的研究と評価尺度の開発に関する研究	藤井 達哉	177
7. ミトコンドリア病の診断と重症度評価に有用なバイオマーカーの探索	田中 雅嗣	179
8. シトリン欠損症の病態解明	佐伯 武頼	181
9. バイオマーカー研究— TCA 回路と周辺の代謝機能解析に関する研究	山口 清次	186
10. ミトコンドリア病モデル細胞ならびにモデルマウスを駆使したピルビン酸 ナトリウム療法に関する研究	中田 和人	193
11. ミトコンドリア脳筋症の臨床的研究と評価尺度の開発に関する研究	石井 亜紀子	196
12. ミトコンドリア病に対するピルビン酸ナトリウムの治療効果に関する研究	酒井 規夫	198

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 201
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	----- 205

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）
総括研究報告書

ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症に対するピルビン酸ナトリウム治療法の開発研究
—試薬からの希少疾病治療薬開発の試み—

研究代表者 古賀 靖敏 久留米大学医学部小児科・教授

研究要旨

ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症に対するピルビン酸ナトリウム（PA）治療法の開発研究を目的として、PAの上市に必要な1）非臨床試験、2）GMP原薬の製造、3）治験薬概要書作成を完成した。被験薬がFirst in manの薬剤となるために、上市に必要な非臨床試験の申請データパッケージについては、PMDAの指導に従って実施し、安全性薬理試験、薬物動態試験、毒性試験を実施した。GMP原薬製造は、原材料を武蔵野化学から購入し、PMDAの指導に従って塩野フィネスで製造した。薬物安定性についても完了した。以上のデータをまとめて、治験薬概要書を作成した。本研究では、上記記載のごとく、ステップ1の評価必須事項をすべて達成した。また、平成26年3月には、Phase1試験を開始し、平成26年11月に完了した。この研究過程で、ミトコンドリア病の新規バイオマーカー（GDF15）を発見し平成26年1月15日に特許申請した。現在、Phase2/3試験もしくはPhase2試験のプロトコール作成のために薬事戦略相談事前面談を平成26年12月26日に実施し、さらには平成27年3月に本相談を申し込み、プロトコールを確定する予定である。同時に治験のための基盤整備を行い、ステップ2の採択後速やかに試験を実施する予定である。また、ミトコンドリア病の新規バイオマーカー（GDF15）の体外診断薬の開発を本研究のもとで行い、世界初の診断および重症度判定の体外診断薬として開発し、保険収載を目指す。この診断薬開発は、すでに戦略相談を終了し、今後国際展開も視野に開発中である。

平成26年度研究分担者

- | | | | |
|----------|----------------------------------|------------|--|
| 1. 村山 圭 | 千葉県こども病院代謝科・部長 | 7. 田中 雅嗣 | 東京都健康長寿医療センター
臨床検査科・部長 |
| 2. 齋藤 伸治 | 名古屋市立大学大学院医学研究科
新生児・小児医学分野・教授 | 8. 佐伯 武頼 | 熊本大学生命資源研究支援セン
ター山村プロジェクト研究室
・特任教授 |
| 3. 大竹 明 | 埼玉医科大学小児科・教授 | 9. 山口 清次 | 島根大学医学部小児科・教授 |
| 4. 藤井 克則 | 千葉大学大学院医学研究院小児
病態学・講師 | 10. 中田 和人 | 筑波大学生命環境系・教授 |
| 5. 但馬 剛 | 広島大学大学院医歯薬保健学研究
院小児科学・講師 | 11. 石井 亜紀子 | 筑波大学医学医療系神経内科
・講師 |
| 6. 藤井 達哉 | 滋賀県立小児保健医療センター
・病院長 | 12. 酒井 規夫 | 大阪大学大学院医学系研究科小児
科学・准教授 |

A. 研究目的

高乳酸血症の病態を踏まえた治療薬は今だ世界に存在しない。PAは生体内物質であり、1990年代には体質改善のサプリメントとして使用されている（Am J C/In Nutr 1994;59:423-7）。また、心筋梗塞、脳梗塞などの急性期患者にカテーテル先端からの静注療法が臨床研究され、その有効性が報告された（Lancet. 1999;353(9161):1321-3）。PAは、体外循環の組成（Experimental Biology and Medicine 2005, 230:435-

443.）や臓器移植の保存液にも広く使用されている。ミトコンドリア病では、高乳酸血症の程度が高度であるほど臨床的に重症で死亡率も高くなる事が示され（Neurology 2011;77:1965- 1971）、高乳酸血症を治療することがミトコンドリア病の重症度を軽減できると考えられるようになった。また、高乳酸血症を来すミトコンドリア病のモデル動物（ミトコンドリアDNAの欠失マウス）で、乳酸値を下げる治療をしたところ寿命が延長し運動能力も回復した（Human Molec

ular Genetics, 2010;19: 3179- 3189)。我々は、PAによるミトコンドリア病の介入研究から、PAが高乳酸血症を軽減するのみでなく、臨床的重症度を軽くするという知見を得た(Mol Genet Metab. 2014;112(2):133-138、Brain & Development. 2012;34(2):87-91.)。本研究は、先天性高乳酸血症の病態を踏まえた新規治療薬の開発を日本から世界に発信する事が目的である。また、申請者はミトコンドリア病の新規バイオマーカー (GDF15) を発見し平成26年1月15日に特許申請した(特願2014-005391、PCT/JP2015/50833)。この検査法を、診断ガイドラインのトップに据えるべく、体外診断薬の開発を同時に行い、PAの治療薬と合わせてグローバル展開を計画している。

B. 研究方法

平成26年3月より、Phase1試験(PLA001)を開始し、平成26年11月に完了した。この研究過程で、ミトコンドリア病の新規バイオマーカー (GDF15) を発見し平成26年1月15日に特許申請した。Phase2前期試験のプロトコル作成のために薬事戦略相談事前面談を平成26年12月26日に実施し、さらには平成27年3月3日に本相談の申し込みを行った。平成27年5月までにプロトコルを確定する予定である。同時に治験のための基盤整備を行い、ステップ2の採択後速やかに試験を実施する予定である。また、ミトコンドリア病の新規バイオマーカー (GDF15) の体外診断薬の開発を本研究のもとで行い、世界初の診断および重症度判定の体外診断薬として開発し、保険収載を目指す。この診断薬開発は、すでに戦略相談を終了し、今後国際展開も視野に開発中である。

I. 創薬事業

Phase1試験(PLA001試験)健康成人男性を対象としたピルビン酸ナトリウムの臨床第I相試験

以下の3パートに分けて研究を行った。

1) 単回投与パート：ランダム化二重盲検並行群間比較試験

単回投与パート：被験薬又は対照薬を空腹時に投与

ステップ1：0.08g/kg

ステップ2：0.17g/kg

ステップ3：0.33g/kg

ステップ4：0.66g/kg

ピルビン酸及び乳酸の血漿中濃度測定目的に投与直前、投与後5分、10分、20分、30分、45分、1時間、1.5時間、2時間、4時間、8時間、24時間に、単回投与パートのみピルビン酸の尿中及び糞中濃度測定目的にステップ2に投与開始前24時間及び投与開始後24時間に採取した。

被験者数：単回投与パート32名(1ステップあたり被験薬群6名、対照薬群2名)

2) 食事の影響の評価パート：オープンラベルのクロスオーバー比較試験

食事の影響の評価パート：空腹時及び食後に0.17g/

kg投与

ピルビン酸及び乳酸の血漿中濃度測定目的に投与直前、投与後5分、10分、20分、30分、45分、1時間、1.5時間、2時間、4時間、8時間、24時間に、単回投与パートのみピルビン酸の尿中及び糞中濃度測定目的にステップ2に投与開始前24時間及び投与開始後24時間に採取した。

被験者数：食事の影響のパート6名(空腹時投与先行群3名、食後投与先行群3名)

3) 反復投与パート：ランダム化二重盲検並行群間比較試験

反復投与パート：被験薬又は対照薬を食後に投与
ステップ1：対照薬、0.5/kg/day, 1.0g/kg/day(1日3回投与)

ステップ2：2.0/kg/day(1日3回投与)

ピルビン酸及び乳酸の血漿中濃度測定目的に以下の時間に採取した。

Day1:朝の(第一回目)投与直前、投与後5分、10分、20分、30分、45分、1時間、1.5時間、2時間、4時間、10時間

Day2~Day6：朝の投与直前

Day7:朝の投与直前、投与後5分、10分、20分、30分、45分、1時間、1.5時間、2時間、4時間、10時間、24時間(退院前)

安全性評価は、治験薬投与開始から有害事象及び副作用、臨床検査、バイタルサインにて評価した。

被験者数：反復投与パート21名(ステップ1 15名、ステップ2 6名)

組入れ基準：文書同意が得られ、症例登録時に以下の(1)の基準を満たし、(2)の基準に抵触しないことが確認された日本人健康成人男性

(1) 選択基準

1) 年齢が20歳以上45歳以下

2) BMIが18.5以上25.0未満

3) スクリーニング検査の結果、治験責任医師又は治験分担医師が適格と判断した者

4) 実施医療機関が定めた被験者に関する規定を遵守できる者

(2) 除外基準

1) 循環器・消化器・呼吸器・肝機能・腎機能・精神神経機能及び代謝系機能等に現病歴又は既往歴があり、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の参加に支障があると判断した者

2) 被験薬の吸収に影響を及ぼすことが明らかな消化器の手術歴のある者

3) 薬物アレルギーの既往歴を有するか、薬物アレルギーが疑われる者

4) 薬物依存、アルコール依存の現病歴又は既往歴がある者

5) 治験薬投与前3日以内にセント・ジョーンズ・ワート(セイヨウオトギリソウ)を含有する飲食物など、薬物動態に影響を及ぼすことが知られている栄養補助食品を摂取した者

6) 治験薬投与開始前16週間以内に新有効成分医薬品の第I相試験に参加するか、12週間以内にその他の治験に参加し、プラセボを含む薬物の投与を受けた者

- 7) 本試験に参加すると、年間総採血量が1200 mLを超える可能性のある者
- 8) 治験薬投与前4週以内に200 mL以上の全血採血、2週以内に成分採血（血漿又は血小板）、あるいは12週以内に400 mLを超える採血又は献血を行った者
- 9) HIV抗原・抗体、HBs抗原、HCV抗体又は梅毒血清反応が陽性であった者
- 10) その他、治験責任医師又は治験分担医師が対象として不適格と判断した者

治験薬、用量及び投与方法：

治験薬

被験薬：一般的名称：ピルビン酸ナトリウム

保存方法：室温保存

使用期限：ラベルに記載 使用期限：ラベルに記載

対照薬：単回投与及び反復投与パートでは、生理食塩液を1/2の濃度に希釈した水溶液（NaClを0.45%含有）を対照薬とする。単回投与及び反復投与パートでは、生理食塩液を1/2の濃度に希釈した水溶液（NaClを0.45%含有）を対照薬とする。

用量及び投与方法

単回投与パート：

ステップ1：0.08 g/kg

ステップ2：0.17 g/kg

ステップ3：0.33 g/kg

ステップ4：0.66 g/kg

食事の影響の評価パート：0.17g/kg単回投与

反復投与パート：1.0 g/kg/day（1回投与量0.33 g/kg，1日3回食後投与）

0.5 g/kg/day（1回投与量0.17 g/kg，1日3回食後投与）

ピルビン酸ナトリウムは投与直前に水に溶解し、100 mLの水溶液とした。投与直前に溶解する理由は、時間が経過すると、水溶液中のピルビン酸ナトリウムがパラピルビン酸ナトリウムに分解するためである。対照薬の溶液量も100 mLとし、容器も含めて、外観上はピルビン酸ナトリウムの水溶液と識別できないようにした。

評価基準：

(1) 薬物動態

1) 薬物動態評価項目

(A) 血漿中薬物濃度

血漿中薬物濃度測定値に基づいて薬物動態パラメータ（AUC0-t, AUC0-inf, AUC0- τ , Cmax, tmax, Kel, t1/2, MRT0-inf, Vz/F, Vdss/F, CL/F）の記述統計量を算出した。

(B) 尿中・糞中薬物濃度（単回投与パート）

尿中・糞中薬物濃度の測定値に基づいて、薬物動態パラメータ（Ae, Ae%, CLR, Af, Af%）の記述統計量を算出した。

(C) 薬物動態に及ぼす食事の影響の評価

食事の影響の評価パートで算出した血漿中ピルビン酸濃度の薬物動態パラメータについて、食事条件間（空腹時投与、食後投与）での平均値の比（又は差）とその両側90%信頼区間を算出した。

(D) 定常状態の評価と蓄積係数（反復投与パート）

反復投与時の血漿中ピルビン酸濃度のトラフ値について、被験者ごとにDay 7とDay 1～Day 6との比（Day 7/Day 1, Day 7/Day 2 … Day 7/Day 6）を算出した。

(2) 安全性

1) 安全性評価項目

(A) 有害事象及び副作用

(B) 臨床検査及びバイタルサイン

2) 有害事象及び副作用の定義

試験治療を受けた後に生じた好ましくない（又は意図しない）症状及び徴候を指し、試験治療との因果関係の有無は問わない。本試験では、治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した症状又は徴候、治験薬投与開始後に生じた臨床検査値等の好ましくない変化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「なし」と判定されたもの以外を「副作用」として扱った。

統計手法：

(1) 被験者背景

パートごとに、各投与群別の被験者背景（年齢、身長、投与開始前の体重）の記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出した。

(2) 薬物動態

1) 血漿中薬物濃度

単回投与及び反復投与のパートでは、各測定時点での血漿中ピルビン酸濃度の記述統計量を投与群別に算出し、推移図を作成した。食事の影響の評価パートでは、食事条件別（空腹時投与、食後投与）に各測定時点での血漿中ピルビン酸濃度の記述統計量を算出し、推移図を作成した。

あわせて、薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何平均値の変動係数CV%）を算出した。算出する薬物動態パラメータは以下のものを予定しており、詳細は解析計画書に記載した。

AUC0-t, AUC0-inf, AUC0- τ , Cmax, tmax, Kel, t1/2, MRT0-inf, Vz/F, Vdss/F, CL/F

単回投与及び反復投与パートでは、投与群別に各測定時点での血漿中乳酸濃度及び乳酸/ピルビン酸の血漿中濃度比の記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出した。食事の影響の評価パートでは、食事条件別（空腹時投与、食後投与）にこれらの記述統計量を算出した。

さらに、単回投与及び反復投与パートでは、投与群別に各測定時点でのケトン体比（アセト酢酸/3-ヒドロキシ酪酸）、Na, K, Clの記述統計量に加えて、患者における病態研究目的でアラニン、Fibroblast growth factor 21, Growth differentiation factor 15の記述統計量、（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出した。

血漿中ピルビン酸濃度と投与量との関係性を評価する目的で、AUC0-t, AUC0-inf, CmaxのそれぞれをY軸、投与量をX軸にプロットした両対数の散布図を作成するとともに、線形回帰分析を用いてパワーモデル（ $Y = \alpha X^\beta$ ）を当てはめ、 α 及び β の推定値とその両側90%信頼区間を算出した。

2) 尿中・糞中薬物濃度（単回投与パート）

尿中・糞中薬物濃度の測定値に基づいて、薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何平均値の変動係数CV%）を算出した。算出する薬物動態パラメータは以下のものを予定しており詳細は解析計画書に記載した。

Ae, Ae%, CLR, Af, Af%

(3) 薬物動態に及ぼす食事の影響の評価

食事の影響の評価パートで算出した血漿中ピルビン酸濃度の薬物動態パラメータについて、食事条件間（空腹時投与、食後投与）での平均値の比（又は差）とその両側90%信頼区間を算出した。平均値を算出する場合、 C_{max} 、 K_{el} 、 AUC_{0-inf} 、 $t_{1/2}$ 、 MRT_{0-inf} の各パラメータは自然対数に変換して平均値の差とその信頼区間を算出した後、真数の比に戻すこととし、 t_{max} は測定値をそのまま用いて算術平均値の差とその両側90%信頼区間を算出した。また、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} をそれぞれ反応変数として、群（空腹時投与先行群、食後投与先行群）及び時期を要因としたクロスオーバー分散分析を実施した。

(4) 定常状態の評価と蓄積係数(反復投与パート)

反復投与時の血漿中ピルビン酸濃度のトラフ値について、被験者ごとにDay 7とDay 1~Day 6との比(Day 7/Day 1, Day 7/Day 2 … Day 7/Day 6)を算出し、記述統計量(被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何平均値の変動係数CV%)を求めた。

反復投与時の血漿中ピルビン酸濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ について、被験者ごとにDay7とDay1との比(Day7/Day1)を算出し、記述統計量(被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何平均値の変動係数CV%)を算出した。

(5) 安全性

単回投与及び反復投与パートでは、以下の解析を投与群別に実施した。食事の影響の評価パートでは、食事条件別(空腹時投与、食後投与)に以下の解析を実施した。

1) 有害事象

MedDRAを用いて有害事象を基本語に読み替え、以下を集計した。

・有害事象が少なくとも1件発現した被験者数及び発現割合

・器官別大分類の有害事象の発現者数及び発現割合

・基本語及び程度別の有害事象の発現者数及び発現割合

あわせて、有害事象が発現した被験者の一覧表を作成した。一覧表に記載する項目は、「被験者番号、年齢、治験薬の投与量、有害事象の名称、程度、発現日、処置の有無、転帰、治験薬との因果関係」とした。

2) 臨床検査及びバイタルサイン

検査項目ごとに、各測定時点での記述統計量(被験者数、平均値、標準偏差、最小値、25%点、中央値、75%点、最大値、歪度、尖度)を算出した。検査項目ごとに、個々の被験者の投与開始前値をX軸、投与終了翌日の値をY軸にプロットした散布図を作成した。投与前と投与後の各測定時点で12誘導心電図の正異判定のシフトテーブルを作成した。

(倫理面への配慮)

研究に先立ち、患者には研究の目的および、主旨、不利益・危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)を十分に説明し、同意が得られた場合

のみ研究を実施する。疫学調査に関しては、国が定めた「疫学研究に関する倫理指針」(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)に準拠して行う。また、本研究に先立つ自主臨床研究の計画調書は、すべての協力研究施設の倫理審査会に提出し、承認を得ている。この原案は、すでに国立精神神経医療センター、埼玉医科大学病院、久留米大学病院などすべての研究協力施設にてすでに承認されているが、それを基本とし、さらに修正し、新GCP準拠したものとする。また、第2相試験研究に関しては、「医薬品の臨床試験の実施の基準に対する省令」、新GCPに準拠し、患者の利益を最大限配慮しつつ、副作用に充分留意しながら、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)に基づき、ヘルシンキ宣言や、人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意に関して、十分な配慮のもとに行う。また、ピルビン酸ナトリウムの非臨床試験を行うに当たっては、動物を用いた短期、長期試験その他において、国が定めた「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する久留米大学で定めた倫理規定等を遵守し、動物愛護上の配慮に充分留意した上で行った。

C. 研究結果

(1) 薬物動態

現在解析中である。

(2) 安全性

1) 有害事象

治験薬投与により有害事象は、ピルビン酸ナトリウム群で24例中10例、対照群で6例中0例に認められた。重篤・重要な有害事象は認められなかった。0.33g/kg/日投与例で、服薬時の嘔気、軽度の下痢が診られた。重症度別では、中等度の有害事象が、ピルビン酸ナトリウム群で3例であった。2.0g/kg/日投与例で、全例、水様性の下痢、むくみが診られ、服薬初日に全例治験中止となった。有害事象は、医療行為の必要はなく、いずれも自然に回復した。臨床的忍容性としては、1.0g/kg/日投与例では、半数に薬物を継続できず、0.75g/kg/日投与と考えられた。

2) 臨床検査、バイタルサイン

臨床検査、バイタルサインにおいて、治験薬投与による臨床問題となる変動は認められなかった。異常変動と判定された項目は、ピルビン酸ナトリウム群で2例であり、水様性下痢が有害事象として扱われた。

以上より、0.75g/kg/日の反復投与の安全性に特に問題は認められなかった。

D. 考察

最終的なPhase1試験結果は、現在解析中である。

F. 健康危険情報

ナトリウム負荷以外は、特に大きな問題は診られなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujii T, Nozaki F, Saito K, Hayashi A, Nishigaki Y, Murayama K, Tanaka M, Koga Y, Hiejima I, Kumada T. Efficacy of pyruvate therapy in patients with mitochondrial disease: A semi-quantitative clinical evaluation study *Mol Genet Metab* 112(2) 133-8, 2014
2. Fujita Y, Ito M, Kojima T, Yatsuga S, Koga Y, Tanaka M. GDF15 is a novel biomarker to evaluate efficacy of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. *Mitochondrion* 2034-42, 2015
3. Katayama K, Povalko N, Yatsuga S, Nishioka J, Kakuma T, Matsuishi T, Koga Y. New TRPM6 mutation and management of hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia. *Brain Dev.* 2015. (in press) doi:10.1016/j.braindev.2014.06.006
4. Wei F-Y, Zhou B, Suzuki T, Miyata K, Ujihara Y, Horiguchi H, Takahashi N, Xie P, Michiue H, Fujimura A, Kaitsuka T, Matsui H, Koga Y, Mohri S, Suzuki T, Oike Y, Tomizawa K. Cdk5rap 1 mediated 2-methylthio modification of mitochondrial tRNAs governs protein translation and contributes to myopathy in mice and humans. *Cell Metabolism* (in press) 2015, cmet.2015.01.019
5. 古賀靖敏、ミトコンドリア機能の臨床生化学的評価。代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach。診断と治療社。東京。2014 p 22-27.
6. 古賀靖敏、ミトコンドリア代謝異常症のトピックス。代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach。診断と治療社。東京。2014 p 142-152.
7. 古賀靖敏、ミトコンドリアにおける代謝。代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach。診断と治療社。東京。2014 p 153-159.
8. 古賀靖敏、ミトコンドリア病の診断の進め方。代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach。診断と治療社。東京。2014 p 160-167.
9. 古賀靖敏、ミトコンドリア代謝異常症の臨床的病型による分類 MELAS。代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach。診断と治療社。東京。2014 p 168-174.
10. 古賀靖敏、ミトコンドリア代謝異常症の臨床的病型による分類 Leber 病。代謝性ミオパチー

Basic mechanism, Diagnosis and Practical

Approach。診断と治療社。東京。2014 p 181-184.

11. 古賀靖敏、L-アルギニン (MELAS)。引いて調べる先天代謝異常症。診断と治療社。東京。2014 p 136-137.
12. 古賀靖敏、ミトコンドリア心筋症・心合併症。心エコーハンドブック 心筋・心膜疾患。金芳堂。京都。2014 p 100-105.
13. 古賀靖敏、特集：ミトコンドリア病 小児科におけるミトコンドリア病。神経眼科。31 (4) 457-463、2015.

2. 学会発表

1. Koga Y. Pharmacologic therapy for mitochondrial myopathies. The Joint 13th AOMC Annual Scientific Meeting and 20th PNA Midyear Convention. 2014.5.14-17 (Manila, Philippines)
2. Koga Y, Nakamura H, Yatsuga S, Tanaka M. Development of therapeutic drug of Sodium Pyruvate (SP) for lactic acidosis associated with mitochondrial disorders. *Mitochondrial Medicine 2014 –Pittsburgh*. 2014.6.4-7 (Pittsburgh, USA)
3. Yatsuga S, Koga Y. Growth differentiation factor 15 and fibroblast growth factor 21: novel biomarkers for mitochondrial diseases. *Mitochondrial Medicine 2014 –Pittsburgh*. 2014.6.4-7 (Pittsburgh, USA)
4. Yatsuga S, Koga Y. Growth differentiation factor 15 and fibroblast growth factor 21: novel biomarkers for mitochondrial diseases. *International Meeting on Mitochondrial Pathology 2014*. 2014.6.15-19 (Tampere, Finland)
5. Yatsuga S, Koga Y. Growth differentiation factor 15 and fibroblast growth factor 21: novel biomarkers for mitochondrial diseases. *53rd Annual European Society for Paediatric Endocrinology Meeting*. 2014.9.18-20 (Dublin, Ireland)
6. Sasaki T, Izumi Y, Fukami M, Yatsuga S, Koga Y. A case of 46,Y,dup(x)(p21.2p22.2) DSD caused by overexpressed DAX1. *53rd Annual European Society for Paediatric Endocrinology Meeting*. 2014.9.18-20 (Dublin, Ireland)
7. Koga Y. Development of therapeutic drug of

- sodium pyruvate (SP) for lactic acidosis associated with mitochondrial disorders. 11th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research & Medicine. 2014.11.13-16 (Taipei, Taiwan)
8. 八ツ賀秀一、牛島高介、古賀靖敏. Prader-Willi 症候群：双子の思春期早発例. 第 37 回日本小児遺伝学会学術集会. 2014. 4. 10 (名古屋)
 9. 古賀 靖敏、ピルビン酸ナトリウム治療法開発チーム. ミトコンドリア脳筋症に合併する高乳酸血症に対するピルビン酸ナトリウム治療法の開発. 第 117 回日本小児科学会学術集会. 2014. 4. 11-13 (名古屋)
 10. 佐々木孝子、泉陽子、深見真紀、八ツ賀秀一、片山幸樹、西岡淳子、古賀靖敏. DSD の原因が DAX1 過剰であった 46, Y, add(X) (p22. 1) の一例. 第 117 回日本小児科学会学術集会. 2014. 4. 11-13 (名古屋)
 11. 西岡淳子、阿部清美、鳴海覚志、長谷川奉延、八ツ賀秀一、古賀靖敏. 4 世代・世界最大の PAX8 変異陽性家系からみえた甲状腺表現型の多様性：高齢 PAX8 変異保有者の臨床像. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 2014. 4. 24-26 (福岡)
 12. 金城さおり、豊浦麻記子、吉年俊文、喜久山至、小濱守安、閑野将行、源川隆一、八ツ賀秀一、古賀靖敏. ピルビン酸ナトリウムを開始したミトコンドリア呼吸鎖異常症の 6 か月男児. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 2014. 4. 24-26 (福岡)
 13. 八ツ賀秀一、古賀靖敏. 血漿 FGF21 は筋症状を伴うミトコンドリア病のバイオマーカーになる. 第 56 回日本小児神経学会学術集会. 2014. 5. 29-31 (浜松)
 14. 八ツ賀秀一、佐々木孝子、古賀靖敏. 健康日本人の血漿 FGF21 値の検討. 第 48 回日本小児内分泌学会学術集会. 2014. 9. 25-27 (浜松)
 15. 佐々木孝子、八ツ賀秀一、西岡淳子、古賀靖敏. 神経性食思不振症に甲状腺機能亢進を合併した 1 例. 第 48 回日本小児内分泌学会学術集会. 2014. 9. 25-27 (浜松)
 16. Yatsuga S, Koga Y. Growth differentiation factor-15 (GDF-15): a most reliable biomarker for mitochondrial disorders. 第 56 回日本先天代謝異常学会. 2014. 11. 13-15
 17. 八ツ賀秀一、石井亜紀子、藤田泰典、小島俊男、伊藤雅史、田中雅嗣、角間辰之、古賀靖敏. GDF-15&FGF-21: ミトコンドリア病の新規バイオマーカー. 第 14 回日本ミトコンドリア学会年会. 2014. 12. 3-5 (福岡)
 18. 佐々木孝子、八ツ賀秀一、片山幸樹、西岡淳子、古賀靖敏、松石豊次郎. 低身長患者の受診動機のアンケート調査. 第 478 回日本小児科学会福岡地方会例会. 2014. 02. 08 (福岡)
 19. 佐々木孝子、八ツ賀秀一、古賀靖敏. 低 Mg 血症、低 Cu 血症を認めた Fontan 術後タンパク漏出性胃腸症. 第 11 回九州小児内分泌若手セミナー. 2014. 5. 31 (福岡)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
ミトコンドリア病診断用バイオマーカーとしての GDF-15
国内特許：特願2014-005391、
国際特許：PCT/JP2015/50833
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

本報告書の研究代表者の署名

治験の標題 : 健康成人男性を対象としたピルビン酸ナトリウムの臨床第 I 相試験

治験総括報告書

健康成人男性を対象としたピルビン酸ナトリウムの

臨床第 I 相試験

私は本報告書を読み、私の知る限りにおいて、本報告書が治験の実施と得られた結果について正確に記述されていることを確認致しました。

研究代表者 : 古賀靖敏 印

2015 年 3 月 30 日

治験実施計画書番号 : PLA001
研究代表者 : 久留米大学病院 小児科 教授 古賀靖敏
医学専門家 : 国立成育医療研究センター研究所 社会・臨床研究センター
開発企画部 臨床試験推進室長 中村 秀文
東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム
健康長寿ゲノム探索 研究部長 田中 雅嗣
作成日 : 2015 年 3 月 27 日
版番号 : 案 1.00

1. 標題ページ

治験の標題	健康成人男性を対象としたピルビン酸ナトリウムの臨床第 I 相試験
治験薬名	1) 被験薬：ピルビン酸ナトリウム 2) 対照薬：生理食塩液を1/2の濃度に希釈した水溶液(NaClを0.45%含有)
対象	日本人の健康成人男性
治験デザイン	単回及び反復投与パート：ランダム化二重盲検並行群間比較試験 食事の影響の評価パート：オープンラベルのクロスオーバー比較試験
投与期間	単回及び食事の影響の評価パート：単回 反復投与パート：7日間
用法、用量	単回投与パート：被験薬又は対照薬を空腹時に投与 ステップ1：0.08g/kg ステップ2：0.17g/kg ステップ3：0.33g/kg ステップ4：0.66g/kg 食事の影響の評価パート：空腹時及び食後に0.17g/kg投与 反復投与パート：被験薬又は対照薬を食後に投与 ステップ1：対照薬、0.5/kg/day、1.0g/kg/day(1日3回投与) ステップ2：0.75g/kg/day又は2.0g/kg/day(1日3回投与)
被験者	年齢20歳以上45歳以下の日本人健康成人男性
研究代表者	久留米大学病院 小児科 教授 古賀靖敏
治験実施計画書番号	PLA001
開発のフェーズ	第 I 相臨床試験
治験開始日	2014年3月24日 (最初の被験者の同意取得日)
治験終了日	2014年11月4日 (最後の被験者の完了日)
治験責任医師	医療法人アプライドバイオフィーマテック 久留米臨床薬理クリニック 伊藤 実
医学専門家	国立成育臨床研究センター研究所 社会・臨床研究センター 開発企画部 臨床試験推進室長 中村 秀文 東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム 健康長寿ゲノム探索 研究部長 田中 雅嗣
研究代表者氏名/ 担当者連絡先	久留米大学病院 小児科 教授 古賀靖敏 〒830-0011福岡県久留米市旭町67 TEL：092-35-3311

GCP 遵守の陳述	本治験は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則、薬事法第14条第3項、第80条の2第1項、第5項、第6項及び第10項に規定する基準並びに平成9年3月27日厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)及び後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従って治験実施計画書を策定し、これを遵守して実施されており、全ての治験に係わる文書、資料は各責任部署において適切に保管されている。 監査担当者：株式会社IBERICA 監査室 阿部 純丈
報告書作成日	2015年 月 日 総括報告書責任者 (治験責任者) 印

2. 概要

研究代表者名：久留米大学病院 小児科 教授 古賀靖敏	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名：未定	分冊番号：	
有効成分名：ピルビン酸ナトリウム	ページ：	
治験の標題：健康成人男性を対象としたピルビン酸ナトリウムの臨床第 I 相試験		
治験責任医師名：伊藤 実		
治験実施医療機関：医療法人アプライドバイオファーマテック 久留米臨床薬理クリニック 〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67 番地 久留米大学医学部 B 棟内 TEL: 0942-35-3705 FAX: 0942-31-7921		
公表文献：なし		
治験期間： 最初の被験者の同意取得日：2014 年 3 月 24 日 最後の被験者の完了日：2014 年 11 月 4 日	開発のフェーズ： 第 I 相臨床試験	
目的： 健康成人男性にピルビン酸ナトリウムを投与し、①単回投与時の安全性及び薬物動態、 ②食事が薬物動態に及ぼす影響、③反復投与時の忍容性、安全性及び薬物動態をそれぞれ 評価した。		
治験方法： 本治験は、日本人健康成人男性を対象としたランダム化二重盲検並行群間比較試験（単回 及び反復パート）とオープンラベルのクロスオーバー比較試験（食事の影響の評価パート）で あり、目標被験者数を単回投与パート 32 名（1 ステップあたり被験薬群 6 名、対照薬群 2 名）食事の影響の評価パート 6 名（空腹時投与先行群 3 名、食後投与先行群 3 名）反復投与 パート 21 名（ステップ 1 15 名、ステップ 2 6 名）として実施した。 文書にて同意が得られ組入れ基準を満たした被験者に、ランダムに割付表に従って治験薬 を割付け、経口投与した。 薬物動態評価のために、治験薬投与後以下の方法でピルビン酸及び乳酸濃度を測定した。 (1) 単回投与、食事の影響の評価パート ピルビン酸及び乳酸の血漿中濃度測定目的に投与直前、投与後 5 分、10 分 20 分、30 分、 45 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、4 時間、8 時間、24 時間に、単回投与パートのみピル ビン酸の尿中及び糞中濃度測定目的にステップ 2 に投与開始前 24 時間及び投与開始後 24 時間に採取した。 (2) 反復投与パート ピルビン酸及び乳酸の血漿中濃度測定目的に以下の時間に採取した。 Day1：投与直前、投与後 5 分、10 分、20 分 30 分、45 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、 4 時間、10 時間		

研究代表者名：久留米大学病院 小児科 教授 古賀靖敏	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名：未定	分冊番号：	
有効成分名：ピルビン酸ナトリウム	ページ：	
Day2～Day6：朝の投与直前 Day7：投与直前、投与後 5 分、10 分、20 分 30 分、45 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、 4 時間、10 時間、24 時間(退院前) 安全性評価は、治験薬投与開始から有害事象及び副作用、臨床検査、バイタルサインにて 評価した。		
被験者数（計画時及び解析時）： <ul style="list-style-type: none"> ● 計画時 単回投与パート 32 名（1 ステップあたり被験薬群 6 名、対照薬群 2 名） 食事の影響のパート 6 名（空腹時投与先行群 3 名、食後投与先行群 3 名） 反復投与パート 21 名（ステップ 1 15 名、ステップ 2 6 名） ● 投与時 単回投与パート 32 名（1 ステップあたり被験薬群 6 名、対照薬群 2 名） 食事の影響のパート 6 名（空腹時投与先行群 3 名、食後投与先行群 3 名） 反復投与パート 21 名（ステップ 1 15 名、ステップ 2 6 名） ◆ 薬物動態解析対象数 単回投与パート 32 名（1 ステップあたり被験薬群 6 名、対照薬群 2 名） 食事の影響のパート 6 名（空腹時投与先行群 3 名、食後投与先行群 3 名） 反復投与パート 21 名（ステップ 1 15 名、ステップ 2 6 名） ◆ 安全性解析対象数 単回投与パート 32 名（1 ステップあたり被験薬群 6 名、対照薬群 2 名） 食事の影響のパート 6 名（空腹時投与先行群 3 名、食後投与先行群 3 名） 反復投与パート 21 名（ステップ 1 15 名、ステップ 2 6 名） 		
組入れ基準：文書同意が得られ、症例登録時に以下の(1)の基準を満たし、(2)の基準に抵触 しないことが確認された日本人健康成人男性 (1) 選択基準 1) 年齢が 20 歳以上 45 歳以下 2) BMI が 18.5 以上 25.0 未満 3) スクリーニング検査の結果、治験責任医師又は治験分担医師が適格と判断した者 4) 実施医療機関が定めた被験者に関する規定を遵守できる者 (2) 除外基準 1) 循環器・消化器・呼吸器・肝機能・腎機能・精神神経機能及び代謝系機能等に現病歴又 は既往歴があり、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の参加に支障があると判断し た者 2) 被験薬の吸収に影響を及ぼすことが明らかな消化器の手術歴のある者 3) 薬物アレルギーの既往歴を有するか、薬物アレルギーが疑われる者 4) 薬物依存、アルコール依存の現病歴又は既往歴がある者 5) 治験薬投与前3日以内にセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）を含有す る飲食物など、薬物動態に影響を及ぼすことが知られている栄養補助食品を摂取した者		

研究代表者名：久留米大学病院 小児科 教授 古賀靖敏	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名：未定	分冊番号：	
有効成分名：ピルビン酸ナトリウム	ページ：	
<p>6) 治験薬投与開始前16週間以内に新有効成分医薬品の第I相試験に参加するか、12週間以内にその他の治験に参加し、プラセボを含む薬物の投与を受けた者</p> <p>7) 本試験に参加すると、年間総採血量が1200 mLを超える可能性のある者</p> <p>8) 治験薬投与前4週以内に200 mL以上の全血採血、2週以内に成分採血（血漿又は血小板）、あるいは12週以内に400 mLを超える採血又は献血を行った者</p> <p>9) HIV抗原・抗体、HBs抗原、HCV抗体又は梅毒血清反応が陽性であった者</p> <p>10) その他、治験責任医師又は治験分担医師が対象として不適格と判断した者</p>		
<p>治験薬、用量及び投与方法：</p> <p>・ 治験薬 被験薬：一般的名称：ピルビン酸ナトリウム 保存方法：室温保存 使用期限：ラベルに記載</p> <p>対照薬：単回投与及び反復投与パートでは、生理食塩水を1/2の濃度に希釈した水溶液（NaClを0.45%含有）を対照薬とする。</p> <p>・ 用量及び投与方法 単回投与パート：ステップ1：0.08 g/kg ステップ2：0.17 g/kg ステップ3：0.33 g/kg ステップ4：0.66 g/kg</p> <p>食事の影響の評価パート：0.17g/kg単回投与 反復投与パート：ステップ1： 1.0 g/kg/day（1回投与量0.33 g/kg、1日3回食後投与） 0.5 g/kg/day（1回投与量0.17 g/kg、1日3回食後投与） ステップ2： 0.75g/kg/day 又は 2.0/kg/day(1日3回投与)</p> <p>ピルビン酸ナトリウムは投与直前に水に溶解し、100 mLの水溶液とした。投与直前に溶解する理由は、時間が経過すると、水溶液中のピルビン酸ナトリウムがパラピルビン酸ナトリウムに分解するためである。対照薬の溶液量も100 mLとし、容器も含めて、外観上はピルビン酸ナトリウムの水溶液と識別できないようにした。</p>		
投与期間：単回（単回投与、食事の影響）、7日間（反復）		
<p>評価基準：</p> <p>(1) 薬物動態</p> <p>1) 薬物動態評価項目</p> <p>(A) 血漿中薬物濃度 血漿中薬物濃度測定値に基づいて薬物動態パラメータ(AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、AUC_{0-∞}、C_{max}、t_{max}、K_{el}、t_{1/2}、MRT_{0-inf}、V_z/F、V_{dss}/F、CL/F)の記述統計量を算出した。</p> <p>(B) 尿中・糞中薬物濃度(単回投与パート) 尿中・糞中薬物濃度の測定値に基づいて、薬物動態パラメータ(A_c、A_e%、CLR、</p>		

研究代表者名：久留米大学病院 小児科 教授 古賀靖敏	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所	(審査当局使用欄)						
商品名：未定	分冊番号：							
有効成分名：ピルビン酸ナトリウム	ページ：							
<p>Af、Af%)の記述統計量を算出した。</p> <p>(C) 薬物動態に及ぼす食事の影響の評価 食事の影響の評価パートで算出した血漿中ピルビン酸濃度の薬物動態パラメータについて、食事条件間（空腹時投与、食後投与）での平均値の比（又は差）とその両側90%信頼区間を算出した。</p> <p>(D) 定常状態の評価と蓄積係数(反復投与パート) 反復投与時の血漿中ピルビン酸濃度のトラフ値について、被験者ごとにDay 7とDay 1～Day 6との比（Day 7/Day 1、Day 7/Day 2 ... Day 7/Day 6）を算出した。</p> <p>(2) 安全性</p> <p>1) 安全性評価項目 (A) 有害事象及び副作用 (B) 臨床検査及びバイタルサイン</p> <p>2) 有害事象及び副作用の定義 試験治療を受けた後に生じた好ましくない（又は意図しない）症状及び徴候を指し、試験治療との因果関係の有無は問わない。本試験では、治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した症状又は徴候、治験薬投与開始後に生じた臨床検査値等の好ましくない変化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「なし」と判定されたもの以外を「副作用」して扱った。</p> <p>3) 有害事象の程度と関連性 有害事象が発現した場合、治験責任医師又は治験分担医師は以下の基準を参考にして有害事象の程度を3段階で判定した。</p>								
<table border="1"> <tr> <td>軽度</td> <td>症状又は徴候が認められるが、日常生活や社会活動に支障をきたさないもの</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td>症状又は徴候が認められた結果、日常生活や社会活動に支障をきたすもの</td> </tr> <tr> <td>高度</td> <td>症状又は徴候が認められた結果、日常生活や社会活動が困難となるもの</td> </tr> </table>			軽度	症状又は徴候が認められるが、日常生活や社会活動に支障をきたさないもの	中等度	症状又は徴候が認められた結果、日常生活や社会活動に支障をきたすもの	高度	症状又は徴候が認められた結果、日常生活や社会活動が困難となるもの
軽度	症状又は徴候が認められるが、日常生活や社会活動に支障をきたさないもの							
中等度	症状又は徴候が認められた結果、日常生活や社会活動に支障をきたすもの							
高度	症状又は徴候が認められた結果、日常生活や社会活動が困難となるもの							
<p>次に、以下の基準を参考として有害事象と治験薬との関連性を「関連なし」「関連あり」の2段階で判定した。「関連なし」と判定した場合は判定理由を症例報告書に記載した。</p>								
関連なし	治験薬の投与時期と有害事象の発現時期との間に時間的な関連がないか、有害事象が治験薬以外の要因で発現したことが明確に説明できるもの							
関連あり	治験薬の投与時期と有害事象の発現との間に時間的な関連があるなど、治験薬と有害事象との関連を否定できないもの 又は、治験薬以外の要因では当該有害事象の発現を説明できないもの							

研究代表者名：久留米大学病院 小児科 教授 古賀靖敏	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名：未定	分冊番号：	
有効成分名：ピルビン酸ナトリウム	ページ：	
統計手法： (1) 被験者背景 パートごとに、各投与群別の被験者背景(年齢、身長、投与開始前の体重)の記述統計量(被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値)を算出した。 (2) 薬物動態 1) 血漿中薬物濃度 単回投与及び反復投与のパートでは、各測定時点での血漿中ピルビン酸濃度の記述統計量を投与群別に算出し、推移図を作成した。食事の影響の評価パートでは、食事条件別(空腹時投与、食後投与)に各測定時点での血漿中ピルビン酸濃度の記述統計量を算出し、推移図を作成した。 あわせて、薬物動態パラメータの記述統計量(被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何平均値の変動係数CV%)を算出した。算出する薬物動態パラメータは以下のものを予定しており、詳細は解析計画書に記載した。 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-r} 、 C_{max} 、 t_{max} 、 Kel 、 $t_{1/2}$ 、 MRT_{0-inf} 、 V_z/F 、 V_{dss}/F 、 CL/F 単回投与及び反復投与パートでは、投与群別に各測定時点での血漿中乳酸濃度及び乳酸/ピルビン酸の血漿中濃度比の記述統計量(被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値)を算出した。食事の影響の評価パートでは、食事条件別(空腹時投与、食後投与)にこれらの記述統計量を算出した。 さらに、単回投与及び反復投与パートでは、投与群別に各測定時点でのケトン体比(アセト酢酸/3-ヒドロキシ酪酸)、 Na 、 K 、 Cl の記述統計量に加えて、患者における病態研究目的でアラニン、Fibroblast growth factor 21、Growth differentiation factor 15の記述統計量、(被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値)を算出した。 血漿中ピルビン酸濃度と投与量との関係の評価する目的で、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、 C_{max} のそれぞれをY軸、投与量をX軸にプロットした両対数の散布図を作成するとともに、線形回帰分析を用いてパワーモデル($Y=\alpha X^{\beta}$)を当てはめ、 α 及び β の推定値とその両側90%信頼区間を算出した。 2) 尿中・糞中薬物濃度(単回投与パート) 尿中・糞中薬物濃度の測定値に基づいて、薬物動態パラメータの記述統計量(被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何平均値の変動係数CV%)を算出した。算出する薬物動態パラメータは以下のものを予定しており詳細は解析計画書に記載した。 A_e 、 $A_e\%$ 、 CL_R 、 A_f 、 $A_f\%$ (3) 薬物動態に及ぼす食事の影響の評価 食事の影響の評価パートで算出した血漿中ピルビン酸濃度の薬物動態パラメータについて、食事条件間(空腹時投与、食後投与)での平均値の比(又は差)とその両側90%信頼区間を算出した。平均値を算出する場合、 C_{max} 、 Kel 、 AUC_{0-inf} 、 $t_{1/2}$ 、 MRT_{0-inf} の各パラメータは自然対数に変換して平均値の差とその信頼区間を算出した後、真数の比に戻すこととし、 t_{max} は測定値をそのまま用いて算術平均値の差とその両側90%信頼区間を算出した。また、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} をそれぞれ反応変数として、群(空腹時投与と先行群、食後投与と先行群)及び時期を要因としたクロスオーバー分散分析を実施した。		

研究代表者名：久留米大学病院 小児科 教授 古賀靖敏	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名：未定	分冊番号：	
有効成分名：ピルビン酸ナトリウム	ページ：	
(4) 定常状態の評価と蓄積係数(反復投与パート) 反復投与時の血漿中ピルビン酸濃度のトラフ値について、被験者ごとにDay 7とDay 1～Day 6との比(Day 7/Day 1、Day 7/Day 2… Day 7/Day 6)を算出し、記述統計量(被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何平均値の変動係数CV%)を求めた。 反復投与時の血漿中ピルビン酸濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} について、被験者ごとにDay7とDay1との比(Day7/Day1)を算出し、記述統計量(被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何平均値の変動係数CV%)を算出した。 (5) 安全性 単回投与及び反復投与パートでは、以下の解析を投与群別に実施した。食事の影響の評価パートでは、食事条件別(空腹時投与、食後投与)に以下の解析を実施した。 1) 有害事象 MedDRAを用いて有害事象を基本語に読み替え、以下を集計した。 ・有害事象が少なくとも1件発現した被験者数及び発現割合 ・器官別大分類の有害事象の発現者数及び発現割合 ・基本語及び程度別の有害事象の発現者数及び発現割合 あわせて、有害事象が発現した被験者の一覧表を作成した。一覧表に記載する項目は、「被験者番号、年齢、治験薬の投与量、有害事象の名称、程度、発現日、処置の有無、転帰、治験薬との因果関係」とした。 2) 臨床検査及びバイタルサイン 検査項目ごとに、各測定時点での記述統計量(被験者数、平均値、標準偏差、最小値、25%点、中央値、75%点、最大値、歪度、尖度)を算出した。検査項目ごとに、個々の被験者の投与開始前値をX軸、投与終了翌日の値をY軸にプロットした散布図を作成した。投与前と投与後の各測定時点で12誘導心電図の正異判定のシフトテーブルを作成した。		

研究代表者名：久留米大学病院 小児科 教授 古賀靖敏	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名：未定	分冊番号：	
有効成分名：ピルビン酸ナトリウム	ページ：	
<p>要約・結論</p> <p>(1) 薬物動態評価</p> <p>単回投与では、用量0.08g/kg、0.17g/kg、0.33g/kg、0.66g/kg の公比2の4群で漸増、空腹時投与を実施した結果、AUC_{0-t} と C_{max} は用量依存的に増加することを確認した。</p> <p>食事の影響の評価では、0.17g/kg用量を空腹時及び食後に単回投与した結果、空腹時投与に比べ食後投与でAUC_{0-t} 及びC_{max} は増大、t_{max} は短縮することが確認された。</p> <p>反復投与では、0.5g/kg/day 及び1.0g/kg/day の分3、1日3回食後7日間投与した結果、両投与量群で、トラフ値の増加及び血漿中のピルビン酸の蓄積は認められなかった。</p> <p>(2) 臨床薬理評価</p> <p>単回投与パートで評価した、血漿中乳酸濃度の平均値推移及び血漿中乳酸濃度と血漿中ピルビン酸濃度L/P比推移に関しては、PYRNA投与群と対照薬投与群ともに同様の变化推移を示したことから、被験薬投与群の血漿中乳酸濃度推移が血漿中ピルビン酸濃度に与えた影響については明確にはならなかった。同様に、血漿中ケトン体濃度がPYRNA投与の影響によるものかどうかは明確にはならなかった。Na濃度、K濃度、C濃度に関しては、各ステップともに临床上重要な変動は認められなかった。</p> <p>反復投与パートで評価した、血漿中乳酸濃度の平均値推移ならびにL/P比は、7日間の連続投与期間をとおして重要な変動は認められなかった。以上より、健常被験者においては、PYRNA投与による解糖系賦活化の影響で血漿中乳酸濃度が異常変動することはなかった。ケトン体比、Na濃度、K濃度、C濃度に関しては、各ステップともに临床上重要な変動は認められなかった。</p> <p>(3) 安全性評価</p> <p>胃腸障害（下痢）の発現が、PYRNA の用量に依存して増加する傾向が認められた。</p> <p>単回投与では、副作用（下痢）発現の頻度を基に、最大耐用量はステップ2のPYRNA 0.17g/kg、無毒性量はステップ1の0.08g/kgより下と考えられた。</p> <p>食事の影響の評価では、PYRNA 0.17g/kg の空腹時単回投与及び食後単回投与ともに3名（50.0%）の胃腸障害（下痢）が発現したが、両群間でその他副作用発現には臨床的に問題となる重要な差は認められなかった。</p> <p>反復投与では、胃腸障害（下痢）が用量依存的に発現増加する傾向が認められた。従って、薬物動態評価で血漿中ピルビン酸の蓄積は認められない点を考慮して、反復投与における最大耐用量はPYRNA 0.5g/kg/day と考えられた。</p> <p>臨床検査値及びバイタルサインに関しては、临床上重要な変動は認められなかった。</p>		

3. 目次

1. 標題ページ	3
2. 概要	5
3. 目次	12
4. 略号及び用語の定義一覧	16
5. 倫理	18
5.1. 治験審査委員会（IRB）	18
5.2. 治験の倫理的実施	18
5.3. 被験者への情報及び同意	18
5.3.1. 同意取得方法	18
5.3.2. 説明文書及び同意書の作成	19
5.3.3. 同意説明事項	19
5.3.4. 被験者の意思に影響した重要な情報入手時	20
6. 治験責任医師等及び治験管理組織	21
6.1. 治験実施体制	21
6.1.1. 治験代表者、治験薬提供者	21
6.1.2. モニタリング、監査、データマネジメント、統計解析	21
6.1.3. 治験薬割付責任者	21
6.1.4. 薬物濃度等の分析機関	21
6.2. 医学専門家	21
6.3. 実施医療機関及び治験責任医師	21
7. 緒言	22
8. 治験の目的	23
9. 治験の計画	24
9.1. 治験の全般的デザイン及び計画—記述	24
9.1.1. 治験デザイン	24
9.1.2. 治験の種類	24
9.1.3. 治験スケジュール	24
9.1.4. 投与量及び投与方法	27
9.2. 治験デザインについての考察	28
9.2.1. 投与量の設定根拠	28
9.2.2. 投与回数設定根拠	28
9.3. 治験対象母集団の選択	29
9.3.1. 組み入れ基準	29
9.3.2. 除外基準	29
9.3.3. 被験者の治験又は評価の打ち切り	29
9.3.3.1. 個々の被験者の中止基準	29
9.4. 治療法	30
9.4.1. 治療法（投与方法）	30
9.4.2. 治験薬の同定	30
9.4.2.1. 治験薬の概要	30
9.4.2.2. 治験薬の調整及び投与方法	30
9.4.3. 盲検化	30
9.4.4. 併用療法	31
9.4.5. 治療（治験）方法の遵守	31

9.5. 薬物動態及び安全性の項目	31
9.5.1. 薬物動態及び安全性の評価項目及びフローチャート	31
9.5.1.1. 観察・検査項目と実施時期	31
9.5.1.2. 薬物動態の評価	31
9.5.1.3. 安全性の評価	31
9.5.1.4. 重篤な有害事象	33
9.5.2. 測定項目の適切性	33
9.5.3. 有効性の主要評価項目	34
9.5.4. 観察・評価スケジュール	34
9.5.4.1. 被験者の入院期間	34
9.5.4.2. 検査スケジュール	34
9.5.4.3. 総採血量	35
9.6. データの品質保証	35
9.6.1. 治験の品質管理及び品質保証	35
9.6.1.1. 品質管理	35
9.6.1.2. 品質保証	36
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	36
9.7.1. 統計及び解析計画	36
9.7.1.1. 解析対象集団	36
9.7.1.2. 被験者背景	36
9.7.1.3. 薬物動態	37
9.7.1.4. 安全性	38
9.7.2. 症例数の決定	38
9.8. 治験の実施又は計画された解析に関する変更	38
10. 治験対象者	39
10.1. 被験者の内訳	39
10.2. 治験実施計画書からの逸脱	40
11. 有効性の評価	41
11.1. 解析したデータセット	41
11.2. 人口統計学的及び基準値の特性	42
11.3. 治療の遵守状況の測定	45
11.4. 有効性に関する成績及び個別被験者データ一覧表	46
11.4.1. 有効性の解析	46
11.4.1.1. 単回投与パート	46
11.4.1.2. 食事の影響の評価パート	56
11.4.1.3. 反復投与パート	63
11.4.2. 薬物動態評価の結論	77
11.4.3. 臨床薬理作用の評価	79
11.4.4. 臨床薬理作用評価の結論	101
11.4.5. 統計・解析上の論点	101
11.4.5.1. 共変量による調整	101
11.4.5.2. 脱落又は欠測値の取り扱い	101
11.4.5.3. 中間解析及びデータモニタリング	101
11.4.5.4. 多施設共同治験	101
11.4.5.5. 多重比較・多重性	101
11.4.5.6. 被験者の「有効性評価の部分集団」の使用	102
11.4.5.7. 同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験	102

11.4.5.8. 部分集団の検討	102
11.4.6. 個別反応データ作表	102
11.4.7. 薬剤の用量、薬剤濃度及びそれらと反応との関係	102
11.4.8. 薬物-薬物及び薬物-疾患の相互作用	102
11.4.9. 被験者ごとの表示	102
11.5. 有効性の結論	103
12. 安全性の評価	106
12.1. 治験薬が投与された症例数、期間及び用量	106
12.2. 有害事象	106
12.2.1. 有害事象の簡潔な要約	106
12.2.2. 有害事象の表示	107
12.2.3. 有害事象の分析	112
12.2.4. 被験者ごとの有害事象の一覧表	128
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	129
12.3.1. 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	129
12.3.1.1. 死亡	130
12.3.1.2. その他の重篤な有害事象	130
12.3.1.3. 他の重要な有害事象	130
12.3.2. 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の幾つかの重要な有害事象の叙述	130
12.3.3. 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分析及び考察	130
12.4. 臨床検査値の評価	131
12.4.1. 被験者ごとの個々の臨床検査値異常値の一覧表	131
12.4.2. 各臨床検査項目の評価	131
12.4.2.1. 治験期間を通しての臨床検査値	131
12.4.2.2. 個々の被験者の変化	257
12.4.2.3. 個々の臨床的に重要な異常	257
12.5. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目	257
12.6. 安全性の結論	308
13. 考察と全般的結論	310
13.1. 薬物動態に関して	310
13.2. 臨床薬理に関して	311
13.3. 安全性に関して	312
13.4. 全般的結論	313
14. 本文中には含めないが、引用する表、図及びグラフ	314
14.1. 人口統計学的データ	314
14.2. 有効性データ	314
14.3. 安全性データ	314
14.3.1. 有害事象の表示	314
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	314
14.3.3. 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述	314
14.3.4. 被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表	314
15. 引用文献の一覧表	315
16. 付録	316
16.1. 治験に関する情報	316
16.1.1. 治験実施計画書及びその検討	316
16.1.2. 症例記録用紙の見本	316
16.1.3. 治験審査委員会の一覧表（確認が行われた年月日、並びに医院の氏名及び職名）、被	

験者への説明文書及び同意書の見本	316
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	316
16. 1. 5. 治験総括（調整）医師又は治験依頼者の医学責任者の署名	316
16. 1. 6. 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の一覧表	316
16. 1. 7. 無作為化の方法及びコード（被験者の識別及び割り付けられた治療）	316
16. 1. 8. 監査手順に関する資料、監査証明書	316
16. 1. 9. 統計手法に関する文書	316
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方法と手順に関する文書	316
16. 1. 11. 治験に基づく公表文献	316
16. 1. 12. 総括報告書で引用された重要な公表文献	316
16. 2. 被験者データ一覧表	316
16. 2. 1. 中止症例	316
16. 2. 2. 治験実施計画書から逸脱した症例	316
16. 2. 3. 有効性の解析から除外された症例	316
16. 2. 4. 人口統計学的データ	316
16. 2. 5. 服薬遵守及び薬物濃度データ	316
16. 2. 6. 個々の有効性反応データ	316
16. 2. 7. 被験者ごとの有害事象一覧表	316
16. 3. 症例報告書	316
16. 3. 1. 死亡、その他の重篤な有害事象発現例及び有害事象による投与中止例の症例報告書	316
16. 3. 2. 提出された他の症例報告書	316

4. 略号及び用語の定義一覧

略号一覧表

略語	省略していない表現	和名又は定義
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC _{0-t}	Area under the serum concentration – time curve to last quantifiable	最終定量可能時点 t までの血清中濃度-時間曲線下面積（台形法により算出）
AUC _{0-inf}	Area under the serum concentration – time curve to infinity	無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	Area under the serum concentration – time curve to tau	最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
Ae	Cumulative amount of drug excreted into the urine	未変化体尿中排泄量
Ae%	Cumulative amount percent of drug excreted into the urine	未変化体尿中排泄率
Af	Cumulative amount of drug excreted into the feces	未変化体糞中排泄量
Af%	Cumulative amount percent of drug excreted into the feces	未変化体糞中排泄率
BMI	Body Mass Index	計算式 BMI=体重(kg)/身長(m)の二乗
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C _{max}	Maximum observed concentration	最高血中濃度
CL/F	Apparent systemic clearance	見かけのクリアランス
CLR	Clearance	腎クリアランス
CK	Creatinine kinase	クレアチニンキナーゼ
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
K _{el}	Elimination rate constant	消失速度定数
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MELAS	Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群
MERRF	Myoclonus epilepsy and ragged red fibers	赤色ぼろ線維・ミオクローヌスてんかん症候群
MRT _{0-inf}	Mean residence time to infinity	無限大時間までの平均滞留時間
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
PT	Preferred Term	MedDRA 用語「基本語」
PDHC	Pyruvate dehydrogenase complex	ピルビン酸脱水素酵素複合体
SOC	Systemic Organ Class	MedDRA 用語「器官別大分類」
V _{z/F}	Apparent volume of distribution during the terminal phase	消失相での見かけの分布容積
V _{dss/F}	Apparent volume of distribution at steady state	定常状態での見かけの分布容積
t _{1/2}	Terminal elimination half- life	薬物濃度消失半減期
t _{max}	Time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

略語	省略していない表現	和名又は定義
λz	terminal disposition rate constant	対数変換した血清中濃度の末端排泄相について直線回帰(最小二乗法)を行い算出した消失速度

5. 倫理

5.1. 治験審査委員会 (IRB)

本治験の実施に先立ち、2014年2月18日開催の久留米臨床薬理クリニック治験審査委員会において、治験実施計画書、治験薬概要書、同意説明文書、モニタリングに関する手順書、監査に関する計画書及び業務に関する手順書、被験者の健康被害補償に関する手順書、治験薬管理手順書、安全性情報の取り扱いに関する手順書、被験者募集の業務手順の記載内容及び治験実施の可否に関して審査が行われ、審議の結果、本治験の実施が一部修正の上で承認された。修正を指示された内容は同意説明文書の「5.当クリニックの治験審査委員会」に記載の「治験の相談窓口(17ページに記載)」の箇所および「7.この治験の目的と方法」に記載の「(16頁)15.参加者の皆さんに守って頂きたいこと」に記載の頁数を適切な頁数に修正することであり、その内容は治験責任医師により訂正、作成され、IRB委員長から2014年2月19日に所長へ提出された通知書により、その修正内容が確認された。

IRBの初回審査後、治験実施計画書は2014年2月18日及び2014年3月4日に変更され、版数は1.0及び1.1となった。変更内容は、版番号の整備、誤記修正であった。同意説明文書は2014年3月4日および2014年3月27日に変更され、版数は単回投与パート、反復投与パートが1.3、食事の影響パートが1.4(となった。変更内容は、体裁修正、表現の修正、誤記修正、用語説明の追記であった。治験薬概要書は、2014年2月18日及び2014年3月4日に変更され、版数は初版及び1.1となった。変更内容は、版番号の整備、非臨床試験データの追記、誤記修正、体裁整備であった。これらの修正が行われた治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書が、2014年5月20日に久留米臨床薬理クリニック治験審査委員会の審査により承認された。

上記IRB審査後、治験実施計画書は2014年8月8日に変更され、版数は1.2となった。変更内容は、誤記修正、試験実施の運用面からの内容変更であった。反復投与パート同意説明文書は2014年8月8日に変更され版数は1.4となった。変更内容は、誤記修正、試験実施の運用面からの内容変更であった。これらの修正が行われた治験実施計画書、同意説明文書が、2014年8月19日に久留米臨床薬理クリニック治験審査委員会の審査により承認された。

開催されたIRBの一覧(開催年月日並びに委員の氏名及び職名)を付録16.1.3示した。なお、治験実施計画書、症例報告書の見本、同意説明文書の見本をそれぞれ付録16.1.1、16.1.2及び16.1.3に添付した。

5.2. 治験の倫理的実施

本治験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づき、被験者の人権保護を最優先し、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日厚生省令第28号:GCP省令)、改正GCP省令、薬事法、及び本治験実施計画書を遵守して実施された。

5.3. 被験者への情報及び同意

5.3.1. 同意取得方法

治験責任(分担)医師は、被験者に、スクリーニング検査開始以前に説明文書及び同意文書を手渡し、「同意説明事項」に示す内容について十分に説明した。その後、被験者がある内容について理解したことを確認した上で、治験への参加について自由意思による同意をスクリーニング検

査開始以前に本人から文書により得た。

5.3.2. 説明文書及び同意書の作成

同意取得は以下の要点に従い行った。

- (1) 同意文書には、説明を行った治験責任（分担）医師及び被験者が記名捺印又は署名し、各自日付を記入した。なお、治験協力者が補足的な説明を行った場合には当該治験協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入した。
- (2) 治験責任（分担）医師は、被験者が治験に参加する前（スクリーニング検査前）に、記名捺印又は署名と日付が記入された説明文書及び同意文書（写）を被験者に渡した。
- (3) 治験責任（分担）医師及び治験協力者は、治験への参加又は継続に関して被験者に強制したり、不当な影響を及ぼしたりはしなかった。
- (4) 説明に際しては被験者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句又は、治験責任（分担）医師、医療機関、研究代表者の法的責任を免除するか、それを疑わせる語句を用いなかった。
- (5) 被験者が理解可能な、できる限り非専門的な言葉を可能な限り用いた。
- (6) 同意を得る前に、被験者が質問する機会を十分に与え、治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与え、全ての質問に対して被験者が満足するように答えた。
- (7) 治験責任（分担）医師は、治験に継続して参加するかどうかについて被験者の意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合には、当該情報を速やかに被験者に伝え、被験者が治験に継続して参加するかどうかを確認することとした。この場合にあっては、当該情報が被験者に伝えられたことを文書に記録することとした。
- (8) 被験者が治験に参加している間に、説明文書又は同意文書が改訂された場合は、その都度、治験審査委員会の承認を得て、上記の方法に従い、改めて被験者の同意を取得し、記名捺印又は署名と日付を記載した説明文書及び同意文書（写）を被験者に渡すこととした。

5.3.3. 同意説明事項

本治験の実施に先立ち、治験責任医師は研究代表者と協力し、以下(1)～(19)の内容が記述された同意説明文書を作成し、実施医療機関の長に提出して治験審査委員会の承認を得るとともに、研究代表者に提出した。

- (1) 治験が研究を伴うこと
- (2) 治験の目的
- (3) 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準を含む）
- (4) 被験者の治験への参加予定期間
- (5) 治験に参加する予定の被験者数
- (6) 予測される治験薬による被験者の心身の健康に対する利益（当該利益が見込まれない場合はその旨）及び予測される被験者に対する不利益
- (7) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療
- (8) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと
- (9) 治験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合

には、速やかに被験者に伝えられること

(10) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由

- (11) モニター、監査担当者、治験審査委員会等及び規制当局が原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者が署名することによってモニター、監査担当者、治験審査委員会等及び規制当局の閲覧を認めたことになること
- (12) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- (13) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- (14) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容（支払い額算定の取決め等）
- (15) 治験責任医師の氏名、職名及び連絡先
- (16) 被験者が治験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合、又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき、又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- (17) 被験者が守るべき事項
- (18) 本治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、治験審査委員会において調査審議を行う事項その他本治験に係る治験審査委員会に関する事項。また、治験審査委員会の情報が閲覧可能であること
- (19) その他、被験者の人権保護に関し必要な事項

なお、同意説明文書には、被験者の氏名並びに同意日の記入欄の他に、被験者に説明した治験責任（分担）医師等（治験協力者が補足的説明を行う場合にはこれを含む、以下、総称して「治験責任（分担）医師等」という）の氏名並びに説明日の記入欄を設けた。

5.3.4. 被験者の意思に影響した重要な情報入手時

被験者の治験への参加の継続の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合、治験責任（分担）医師は治験中の被験者に対して当該情報を速やかに提供するとともに、治験への参加の継続についての意思を確認し、その旨を文書に記録することとした。

また、治験責任医師が必要と判断した場合、説明文書及び同意書の改訂を行い治験審査委員会の承認を得ることとした。この場合、治験中の被験者に対し、承認された改訂版説明文書及び同意書を用いて再度説明を行い、文書により再同意を取得することとした。