

6. 治験責任医師等及び治験管理組織

6.1. 治験実施体制

本治験に関わった者（代表又は担当者）の所属、氏名を以下に示した。

6.1.1. 治験代表者、治験薬提供者

久留米大学病院 小児科 教授 古賀 靖敏

6.1.2. モニタリング、監査、データマネジメント、統計解析

株式会社IBERICA

モニタリング担当者 CRO事業部 三村 亨

監査担当者 監査室 阿部 純丈

データマネジメント担当者 CRO事業部 山口 勉

統計解析担当者 CRO事業部 鈴木 正志

6.1.3. 治験薬割付責任者

医療法人アプライドバイオフーマテック 久留米臨床薬理クリニック 森本 心平

治験薬割付責任者は治験薬管理責任者を兼任し、治験薬の調製を担当した。

6.1.4. 薬物濃度等の分析機関

株式会社ファルコバイオシステムズ

ただし、アラニン、Fibroblast growth factor 21及びGrowth differentiation factor 15の血漿中濃度

は、久留米大学医学部小児科研究室で測定した。

6.2. 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

6.3. 実施医療機関及び治験責任医師

実施医療機関：医療法人アプライドバイオフーマテック 久留米臨床薬理クリニック

治験責任医師：伊藤 実

7. 緒言

ミトコンドリア病はミトコンドリアのエネルギー産生系酵素の遺伝的異常によって発現する難治性の進行性疾患で、平成14年の全国調査で確認された患者数は約740名という稀少疾患である¹⁾。本疾患には種々の病型があり、mitochondrial myopathy、encephalopathy、lactic acidosis、and stroke-like episodes (MELAS)、Leigh 脳症、Kearns-Sayre 症候群などが比較的多く認められる¹⁻³⁾。ミトコンドリア病では、電子伝達系酵素の低下によって細胞内の解糖系が障害される結果、血漿中及び髄液中の乳酸濃度が上昇する。このため、高乳酸血症はミトコンドリア病に共通する病態となっている。

血漿中及び髄液中の乳酸濃度が上昇すると、神経系に悪影響が生じ、臨床症状が重症化する。たとえば、MELAS及びmyoclonus epilepsy and ragged red fibers (MERRF) 患者を対象とした臨床研究では、髄液中の乳酸濃度が神経障害の程度と相関することが報告されている⁴⁾。また、米国で実施されたコホート研究では、MELASの進行とともに側脳室の乳酸濃度が上昇し、乳酸濃度が高い患者の平均余命は8.65年と、MELAS患者全体（16.9年）の約半分であることが報告されている⁵⁾。さらに、乳酸濃度の上昇が顕著になると、エネルギー不全から種々の臓器不全を来し、多臓器不全が生じた場合は死に至り、急性期の臓器不全が回復した場合でも、細胞死による後遺障害が残ることになる。

高乳酸血症の治療には様々な方法が用いられてきたが、満足できる治療方法は存在しない⁶⁾。炭酸水素ナトリウムは乳酸の産生を亢進するため、乳酸産生が過剰となっているミトコンドリア病患者に用いるのは好ましくない。また、ジクロロ酢酸ナトリウムは肝・腎機能障害や重篤な末梢神経障害を生じるため⁷⁾、現在ではほとんど使用されていない。このため、高乳酸血症の治療には血液透析又は腹膜透析を実施するしかないのが現状である。

ピルビン酸は解糖系代謝経路の終末産物で、解糖系の賦活化やピルビン酸脱水素酵素複合体 pyruvate dehydrogenase complex (PDHC) の賦活化といった薬理作用を示す⁸⁾。このうち、解糖系の賦活化では、NADHからNAD⁺への変換を促進することによって、アデノシン三リン酸 (ATP) の産生に寄与する。また、PDHCの賦活化はtricarboxylic acidサイクルの活性化につながる。ミトコンドリア病に伴う高乳酸血症は、ミトコンドリアの遺伝的異常によって細胞内の解糖系が障害される結果として生じるもので、細胞内の乳酸濃度が高くなると、エネルギー不全 (ATPの産生不全) が生じる。ピルビン酸ナトリウムは解糖系を賦活化することによって、高乳酸血症によって生じるエネルギー不全を治療しようとするものである。

ミトコンドリア病に対するピルビン酸ナトリウムの有効性は複数の臨床研究で評価されており、Leigh脳症患者にピルビン酸ナトリウムとして0.5 g/kg/dayを1日3回に分けて投与すると、臨床症状が改善することが報告されている⁹⁻¹¹⁾。しかし、国内では、ピルビン酸ナトリウムは試薬として用いられているのみで、医薬品としては承認されていない。このため、ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症を効能・効果として取得する目的でピルビン酸ナトリウムの開発に着手し、健康成人男性を対象とした臨床第I相試験を実施することとした。

8. 治験の目的

本治験は健康成人男性を対象とした臨床第I相試験で、「単回投与」「食事の影響の評価」「反復投与」の3パートから構成された。各パートの目的は以下のとおりである。

- (1) 単回投与
ピルビン酸ナトリウムを単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を評価した。
- (2) 食事の影響の評価
空腹時及び食後にピルビン酸ナトリウムを単回経口投与することによって、食事が薬物動態に及ぼす影響を評価した。
- (3) 反復投与
ピルビン酸ナトリウムを反復投与したときの忍容性、安全性及び薬物動態を評価した。

9. 治験の計画

9.1. 治験の全般的デザイン及び計画—記述

9.1.1. 治験デザイン

単回投与パート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・クロスオーバー比較試験

9.1.2. 治験の種類

日本人健康成人男性を対象とした第I相臨床試験

9.1.3. 治験スケジュール

表 9.1-1 単回投与パートの観察・測定スケジュール

Day	-1 前日	1														2	7 (±1)
	時間	Pre	0	5 min	10 min	20 min	30 min	45 min	1 hr	1.5 hr	2 hr	4 hr	8 hr	10 hr	24h r		
同意取得*	X																
適格性確認		X															
問診（自覚症状）	X	X							X†			X	X		X	X	
血圧・脈拍数・体温	X	X							X†			X	X		X	X	
体重	X														X		
12誘導心電図		X							X†						X	X	
臨床検査‡	X	X													X	X	
食事	X											X		X			
治験薬投与			X														
血中薬物濃度§		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		
アラニン濃度等		X					X		X		X	X	X		X		
尿中薬物濃度#	X														X		
糞中薬物濃度#	X														X		

* 治験薬投与開始の28日前から投与開始前日までに実施する適格性の検査の前に取得する。

† 投与後1～1.5時間を実施する。

‡ 血液検査（採血量別紙）

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画

血液生化学検査（採血量別紙）

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP、BUN、総コレステロール、中性脂肪、尿酸、クレアチニン、CK、Na、K、Cl、空腹時血糖（投与前日は測定せず）

推定糸球体濾過量 (mL/分/1.73m²) = 194 × 血清クレアチニン (mg/dL)^{-1.094} × 年齢 (歳)^{-0.287}

クレアチニン・クリアランス (血清クレアチニンの値から、下記の Cockcroft & Gault の換算式を用いて算出する)

[(140-年齢) × 体重 kg] ÷ (72 × 血清クレアチニン mg/dL)

尿検査

pH、定性検査（糖、蛋白、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン）、潜血反応

§ 測定項目：ピルビン酸、乳酸、乳酸/ピルビン酸比（採血量別紙）

|| 測定項目：アラニン、ケトン体分画（総ケトン体、アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸）、Fibroblast growth factor 21, Growth differentiation factor 15, Na, K, Cl（採血量別紙）

ステップ2のみ実施（投与開始前24時間及び投与開始後24時間の尿・糞をそれぞれ採取する）

表 9.1-2 食事の影響の評価パートの観察・測定スケジュール

Day	-1	1														2	7#
	前日	Pre	0	5 min	10 min	20 min	30 min	45 min	1 hr	1.5 hr	2 hr	4 hr	8 hr	10 hr	24hr	(±1)	
同意取得*	X																
適格性確認	X																
問診 (自覚症状)	X	X						X†			X	X			X	X	
血圧, 脈拍数, 体温	X	X						X†			X	X			X	X	
体重	X													X			
12 誘導心電図		X						X†						X	X		
臨床検査‡	X	X												X	X		
食事	X	X§									X			X			
治験薬投与			X														
血中薬物濃度		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

* 治験薬投与開始の 28 日前から投与開始前日までに実施する適格性の検査の前に取得する。

† 投与後 1~1.5 時間を実施する。

‡ 血液検査 (採血量別紙)

赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分画

血液生化学検査 (採血量別紙)

総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, AST, ALT, ALP, LDH, γ-GTP, BUN, 総コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, クレアチニン, CK, Na, K, Cl, 空腹時血糖 (投与前日は測定せず)

推定糸球体濾過量, 血清クレアチン・クリアランス (単回投与パートの表に記載した換算式から算出する)

尿検査

pH, 定性検査 (糖, 蛋白, ケトン体, ウロビリノーゲン, ビリルビン), 潜血反応

§ 食後投与の被験者のみ摂取する。

|| 測定項目: ビルビン酸, 乳酸, 乳酸/ビルビン酸比 (採血量別紙)

第 2 期のみ実施する (すなわち, 14 日目のみ実施する)

表 9.1-3 反復投与パートの観察・測定スケジュール

Day	-1	1														2	3	4	5
	前日	Pre	0	5 min	10 min	20 min	30 min	45 min	1 hr	1.5 hr	2 hr	4 hr	8 hr	10 hr					
同意取得*	X																		
適格性の確認		X																	
問診 (自覚症状)	X	X							X†			X	X		X	X	X	X	
血圧・脈拍数・体温	X	X							X†			X	X		X	X	X	X	
体重	X														X	X	X	X	
12 誘導心電図		X																X	
臨床検査‡	X	X																	
心エコー (駆出分画)	X																	X	
食事§	X	X											X		X	X	X	X	
治験薬投与§			X										X		X	X	X	X	
血中薬物濃度		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
アラニン濃度等#		X							X		X		X	X	X	X			

* 治験薬投与開始の 28 日前から投与開始前日までに実施する適格性の検査の前に取得する。

† 投与後 1~1.5 時間を実施する。

‡ 血液検査 (採血量別紙)

赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分画

血液生化学検査 (採血量別紙)

総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, AST, ALT, ALP, LDH, γ-GTP, BUN, 総コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, クレアチニン, 空腹時血糖 (投与前日は測定せず), CK, Na, K, Cl

推定糸球体濾過量, クレアチン・クリアランス (単回投与パートの表に記載した換算式から算出する)

尿検査

pH, 定性検査 (糖, 蛋白, ケトン体, ウロビリノーゲン, ビリルビン), 潜血反応

§ 第 1~7 日目は 8:00, 13:00, 19:00 に食事をとり, 9:00 に治験薬を投与する。1 日目及び 7 日目の 4 時間後の薬物濃度測定のための採血は食事及び治験薬投与の前に実施する。

|| 測定項目: ビルビン酸, 乳酸, 乳酸/ビルビン酸比 (採血量別紙)

測定項目: アラニン, ケトン体分画 (総ケトン体, アセト酢酸, 3-ヒドロキシ酪酸), Fibroblast growth factor 21, Growth differentiation factor 15, Na, K, Cl (採血量別紙)

表 9.1-3 反復投与パートの観察・測定スケジュール（続き）

Day	6		7										8	14		
		Pre	0	5 min	10 min	20 min	30 min	45 min	1 hr	1.5 hr	2 hr	4 hr	8 hr	10 hr	24hr	(±1)
同意取得																
適格性の確認																
問診（自覚症状）	X	X							X*			X	X		X	X
血圧・脈拍数・体温	X	X							X*			X	X		X	X
体重	X	X													X	X
12誘導心電図															X	X
臨床検査															X	X
心エコー （尿出分画）															X	
食事†	X	X										X		X	X	
治験薬投与†	X	X	X									X		X		
血漿中薬物濃度	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
アラニン濃度等		X					X		X		X	X		X	X	

* 投与後 1~1.5 時間に実施する。

† 第 1~7 日目は 8:00, 13:00, 19:00 に食事をとり、9:00 に治験薬を投与する。1 日目及び 7 日目の 4 時間後の薬物濃度測定のための採血は食事及び治験薬投与の前に実施する。第 8 日目は心エコー測定以外のスケジュール終了後、順次朝食をとる。昼食は 13 時頃からとり、夕食は提供しない。

9.1.4. 投与量及び投与方法

(1) 単回投与（ランダム化二重盲検並行群間比較試験）

本パートは合計4ステップで構成され、1ステップあたりの被験者数は8名（被験薬群6名、対照薬群2名）とした。いずれのステップでも、被験者には被験薬（ピルビン酸ナトリウム）又は対照薬（生理食塩液を1/2の濃度に希釈した水溶液）を空腹時に単回経口投与した。被験薬と対照薬はランダムに割付け、ステップ1~3はいずれも100 mLの水溶液として被験者に提供した。また、ステップ4は、プロトコル規定の100 mLでは被験薬（ピルビン酸ナトリウム）が溶解しなかったため、150 mLの水溶液として被験者に提供した。

各ステップのピルビン酸ナトリウムの投与量は以下のとおりである。

- ・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

(2) 食事の影響の評価（オープンラベル・クロスオーバー比較試験）

被験者数は6名とし、クロスオーバー法を用いて、ピルビン酸ナトリウムとして0.17 g/kgを空腹時及び食後に単回経口投与した。治験薬は100 mLの水溶液として被験者に提供した。空腹時投与先行群（空腹時投与→食後投与）と食後投与先行群（食後投与→空腹時投与）はランダムに割

付け、第1日目及び第8日目にそれぞれの食事条件下で治験薬を投与した。

(3) 反復投与（ランダム化二重盲検並行群間比較試験）

1) ステップ1

以下の3群をランダムに割付け、それぞれ7日間反復投与した。治験薬は100 mLの水溶液として被験者に提供した。被験薬群の被験者数は1用量あたり6名、対照薬群の被験者数は3名（合計15名）とした。

- ・ピルビン酸ナトリウムとして1.0 g/kg/day（1回投与量0.33 g/kg、1日3回食後投与）
- ・ピルビン酸ナトリウムとして0.5 g/kg/day（1回投与量0.17 g/kg、1日3回食後投与）
- ・対照薬（生理食塩液を1/2の濃度に希釈した水溶液、1日3回食後投与）

2) ステップ2

ステップ1の終了後に研究代表者、医学専門家及び治験責任医師が1.0 g/kg/dayまでの安全性データを確認し、ピルビン酸ナトリウムとして2.0 g/kg/dayを7日間反復投与した（1日3回食後投与）。被験者数は6名とした。

9.2. 治験デザインについての考察

9.2.1. 投与量の設定根拠

本試験の投与量はこれまでの臨床試験及び医療現場での使用状況に基づいて設定した。まず、単回投与パートの初回投与量の設定に際しては、久留米大学で実施した臨床試験の成績（未公表）を参考にした。この試験では、ミトコンドリアDNAの変異（A3243G変異）を有するミトコンドリア病患者8名を対象として、ピルビン酸ナトリウムを0.25~1.0 g/kg/dayの用量で投与した結果、0.25 g/kg/day投与時には有害事象が発現せず、0.5 g/kg/day投与時には軟便及び胸焼けが各1名に認められた。しかし、これらはいずれも軽度で、処置を必要としなかった。また、ミトコンドリア病に伴う高乳酸血症患者にピルビン酸ナトリウムを使用している医療機関を対象として、ピルビン酸ナトリウムの使用状況を調査した結果、最も多く用いられていた投与量は0.5 g/kg/dayで、嘔気・軟便・下痢といった有害事象が認められたものの、その多くは軽度で、処置をすることなく消失した。以上から、0.5 g/kg/dayは忍容可能な投与量と考え、この1回投与量（0.17 g/kg）の半量に相当する0.08 g/kgを初回投与量とした。

次に、医療現場では年齢・症状等に応じて本剤の用量を適宜増減する可能性があることから、使用状況の調査結果に基づいて最高投与量を2.0 g/kg/dayと推定し、単回投与パートでは0.66 g/kg、反復投与パートでは2.0 g/kg/dayをそれぞれ投与することとした。ただし、これまでの2.0 g/kg/dayの使用経験は限られていることから、反復投与パートでは、プロトコルに従って、ステップ1の終了後に研究代表者及び治験責任医師が1.0 g/kg/dayまでの安全性データを確認し、2.0 g/kg/dayを投与することを決定した。

9.2.2. 投与回数設定根拠

これまでの臨床研究では1日3回投与によって患者の臨床症状が改善しており¹⁰⁾、使用状況調査でも「1日3回投与」という用法を採用している医療機関が多かったことから、反復投与試験では1日3回という投与回数を設定した。

9.3. 治験対象母集団の選択

9.3.1. 組み入れ基準

志願者の中から本治験の内容について理解の上、自由意思により文書にて治験参加の同意を得た者を対象とした。スクリーニング検査を受診し、下記の選択基準をすべて満たす日本人の健康成人男性を被験者とした。

- (1) 年齢が 20 歳以上 45 歳以下
- (2) BMI が 18.5 以上 25.0 未満
BMI=体重(kg)/(身長(m))² (小数点以下第 2 位を四捨五入)
- (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

9.3.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する者は除外とした。

- (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

9.3.3. 被験者の治験又は評価の打ち切り

9.3.3.1. 個々の被験者の中止基準

下記の理由により本試験の継続が不可能となった場合は試験を中止し、中止日及び中止理由を記録した。

- (1) 被験者が中止を申し出た場合
- (2) 有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と判断した場合
- (3) 被験者がフォローアップ診断 (退院後の事後検査) のために来院しなくなった場合
- (4) その他、治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と判断した場合

被験者が来院しなくなった場合、治験責任医師又は治験分担医師は電話などによって来院中止の理由を尋ね、実施医療機関への受診が可能かどうかを確認した。受診できるようであれば来院を勧め、受診が困難であれば、有害事象の有無を調査して試験を中止することとした。

9.4. 治療法

9.4.1. 治療法 (投与方法)

単回投与パートの全ステップ及び反復投与パートのステップ1では、投与群をランダムに割付けた。治験薬管理責任者は治験薬を調製した後、治験薬割付表に従って各薬剤に被験者の識別番号を記載した。治験責任医師は記載された識別番号に従って各被験者に治験薬を投与した。また、治験薬を服用する際の被験者の表情は他の被験者にわからないようにしたとともに、服用時の味覚を被験者間で話し合わないようした。

食事の影響の評価パートでは、クロスオーバー法を用いて空腹時投与先行群 (空腹時投与→食後投与) と食後投与先行群 (食後投与→空腹時投与) をランダムに割付けた。治験責任医師は、治験薬割付表に定められた食事条件下で各被験者に治験薬を投与した。

9.4.2. 治験薬の同定

9.4.2.1. 治験薬の概要

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

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) を対照薬とした。

9.4.2.2. 治験薬の調整及び投与方法

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。被験薬及び対照薬は治験薬管理責任者が実施医療機関の調剤室で調製し、調製中は治験薬管理責任者以外が入室できないようにした。

単回投与パートの全ステップ及び反復投与パートのステップ1では、投与群をランダムに割付けた。治験薬管理責任者は治験薬を調製した後、治験薬割付表に従って各薬剤に被験者の識別番号を記載した。治験責任医師は記載された識別番号に従って各被験者に治験薬を投与した。また、治験薬を服用する際の被験者の表情は他の被験者にわからないようにするとともに、服用時の味覚を被験者間で話し合わないようにした。

食事の影響の評価パートでは、クロスオーバー法を用いて空腹時投与先行群 (空腹時投与→食後投与) と食後投与先行群 (食後投与→空腹時投与) をランダムに割付けた。治験責任医師は、治験薬割付表に定められた食事条件下で各被験者に治験薬を投与した。

9.4.3. 盲検化

本試験は単回投与パートと反復投与パートにおいて二重盲検試験を実施した。

9.4.4. 併用療法

試験中（入院日から事後検査終了まで）は治験薬以外の薬剤の服用を禁止した。ただし、反復投与パートの治験薬投与中に下痢が認められた場合は、止瀉剤としてロペラミド塩酸塩を使用しよこととした。

9.4.5. 治療（治験）方法の遵守

治験期間中の観察調査項目を設定し、観察・検査タイムテーブルに従い、治験薬の投与日及び投与量を、また、観察・検査項目の実施の有無を記録し、モニタリングにより記録を逐次確認することにより治験方法を遵守した。

9.5. 薬物動態及び安全性の項目

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

9.5.1.1 観察・検査項目と実施時期

9.1.3 に示したスケジュールに従って各検査・観察を実施した。薬物動態、安全性の検討についても同タイムテーブルに従って実施した。

9.5.1.2. 薬物動態の評価

(1) 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-τ}、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。

(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(A_e、A_e%、CL_R、A_f、A_f%)の記述統計量を算出した。

(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。

(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）を算出した。

9.5.1.3. 安全性の評価

(1) 用語の定義

1) 有害事象

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。

2) 副作用

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）症状及び徴候のうち、試験治療との関連性が否定できないものを指す。本試験では、上記で定義した「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。

(2) 有害事象の収集方法

治験責任医師又は治験分担医師は、問診時に「何か気になる症状はありますか」といった質問によって被験者の自発報告を収集するとともに、被験者が自覚しない徴候を聴打診等によって収集した。あわせて、気になる症状があれば、いつでも医師・看護師に伝えてよいことを被験者に説明し、被験者の自覚症状を随時収集できるようにした。

さらに、入院中の朝の問診時には、被験者の自発報告を収集した後に「便通の状態」と「むくみの有無」を確認した。便通の状態については、排便回数、便性（通常便・軟便・泥状便・水様便）及びガスの増加の有無を問診によって確認した。むくみについては、眼瞼浮腫の有無、四肢の浮腫の有無（拇指で圧迫して指圧痕が残るかどうか）を診断によって確認した。この他に、塩分負荷が飲水に及ぼす影響を評価するため、入院中は各被験者の飲水量を記録した。

以上の方法で収集した症状及び徴候に加えて、臨床検査値及びバイタルサインの測定結果から、臨床的に意味のある変化の有無を判定したうえで、治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した症状及び徴候、並びに臨床的に意味のある検査値等の変化を「有害事象」として扱い、適切な処置を行うとともに有害事象が消失、軽快又は治験薬投与開始前の状態に復するまで調査し、有害事象の名称、発現日、程度、治験薬との関連性、重篤度、処置（治験薬の減量・中止、他剤の使用など）、転帰及び転帰確認日を記録する。なお、有害事象が消失、軽快又は治験薬投与開始前の状態に復していない時点で、治験責任医師又は治験分担医師が追跡調査を不要と判断した場合は、その理由を症例報告書に記載することとした。

(3) 有害事象の程度、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。

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

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。

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

(4) 予測される有害事象

これまでの臨床研究で認められたピルビン酸ナトリウムの主な有害事象は軟便、下痢、嘔気、胸焼け、顔面・四肢のむくみであった。

9.5.1.4. 重篤な有害事象

(1) 用語の定義

以下に該当するものを重篤な有害事象と定義した。

- 1) 死亡に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のため入院又は入院・加療期間の延長が必要なもの
- 4) 永続的もしくは重大な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常を来すもの
- 6) その他の重大な医学的事象

注：その他の状況、すなわち即座に生命を脅かしたり死亡や入院に至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合には、それらも重篤とみなすこととした。

(2) 報告の手順

重篤な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、治験薬との関連性にかかわらず、発生を知りえてから24時間以内にその内容を実施医療機関の長、研究代表者に報告することとした。

9.5.2. 測定項目の適切性

(1) 血漿中薬物濃度

ビルビン酸及び乳酸の血漿中濃度を測定する目的で以下の時間に血液を採取した。

(単回投与、食事の影響の評価パート)

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

ビルビン酸及び乳酸の血漿中濃度を測定する目的で、以下の時間に血液を採取した。

(反復投与パート)

Day 1：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

Day 2～Day 6：朝の投与直前

Day 7：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）

【設定根拠】

(単回投与、食事の影響の評価パート)

ラットを用いた非臨床試験では、投与されたビルビン酸の80%が呼気中にCO₂として排出された。また、ビルビン酸の1位の炭素を¹⁴Cでラベルしたビルビン酸をヒトに投与した臨床試験で経時的に呼気中の¹⁴CO₂を測定したところ、投与後20～30分までに呼気中の¹⁴CO₂がピークに達した¹⁹⁾。これらを踏まえたうえで、「医薬品の臨床薬物動態試験」¹⁹⁾を考慮し、薬物動態パラメータを算出するために必要な測定ポイントとして、投与直前に1点、最高血漿中濃度に到達するまでに1点以上、最高血漿中濃度に到達すると考えられる付近に2点、消失相に相当する時点に3点以上の測定ポイントを設定した。

(反復投与パート)

Day 1及びDay 7の測定ポイントは単回投与パートを参考にして設定した。また、定常状態を確認するために、Day 2～Day 6の朝の投与直前に測定ポイントを設定した。

(2) 尿中及び糞中ビルビン酸濃度

(単回投与パート)

ステップ2 (0.17 g/kg投与時) に投与開始前24時間及び投与開始後24時間の尿及び糞をそれぞれ採取し、累積尿中排泄率及び累積糞中排泄率を測定した。(単回投与パート)

【設定根拠】

(単回投与パート)

ラットを用いた非臨床試験では、投与されたビルビン酸のほとんどはCO₂として呼気中に排泄された。このため、ビルビン酸が尿中及び糞中に排泄される可能性は低いものの、尿・糞中に排泄されないことを確認する目的で、臨床推奨用量と推定される0.17 g/kgの投与時に累積尿中排泄率及び累積糞中排泄率を測定することとした。

9.5.3. 有効性の主要評価項目

本試験は日本人健康成人男性を対象とした、薬物動態検討試験であったため、有効性の評価項目は設けなかった。

9.5.4. 観察・評価スケジュール

9.5.4.1. 被験者の入院期間

各パートの入院期間は以下のとおりとした。

- ・単回投与：治験薬投与前日から入院し、投与翌日の検査後に退院した。なお、ステップ2に関しては、治験薬投与前々日から入院し、投与翌日の検査後に退院した。
- ・食事の影響の評価：治験薬投与前日から入院し、投与翌日の検査後に退院した。
- ・反復投与：治験薬投与前日から入院し、投与から7日後の検査後に退院した。

9.5.4.2. 検査スケジュール

各パートとも、被験者の適格性を確認するため、治験責任医師又は治験分担医師は同意取得後に以下の項目を調査又は記録した。適格性の確認には、治験薬投与開始の28日前から投与開始前日までに得られたデータを使用してよいこととした。

- (1) 診察
- (2) 身長、体重
- (3) 血圧、脈拍数、体温
- (4) 12誘導心電図
- (5) 臨床検査

【血液学検査】

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画

【血液生化学検査】

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTP、BUN、

総コレステロール、中性脂肪、尿酸、クレアチニン、CK、Na、K、Cl、空腹時血糖

【尿検査】

pH、定性検査（糖、蛋白、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン）、潜血反応

【免疫学的検査】

HIV抗原・抗体、HBs抗原、HCV抗体、梅毒血清反応（serologic test for syphilis法・treponema pallidum法）

(6) 血漿中薬物濃度

ビルビン酸及び乳酸の血漿中濃度を測定する目的で以下の時間に血液を採取した。

（単回投与、食事の影響の評価のパート）

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

ビルビン酸及び乳酸の血漿中濃度を測定する目的で、以下の時間に血液を採取した。

（反復投与のパート）

Day 1：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

Day 2～Day 6：朝の投与直前

Day 7：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）

(7) 尿中及び糞中ビルビン酸濃度

（単回投与パート）

ステップ2（0.17 g/kg 投与時）に投与開始前24時間及び投与開始後24時間の尿及び糞をそれぞれ採取し、累積尿中排泄率及び累積糞中排泄率を測定した。

9.5.4.3. 総採血量

- (1) スクリーニング検査時：各13mL（単回、食事1期2期、反復）
血液学的検査、血液生化学検査
- (2) 投与前日から事後検査時：88mL（単回）、28mL（食事1期）、38mL（食事2期）、102mL（反復）
血液学的検査、血液生化学検査、空腹時血糖値、電解質・ケトン体比
- (3) 薬物濃度：38mL（2mL×19回 単回）、24mL×2（2mL×12回 食事1期2期）
80mL（2mL×40回 反復）
- (4) 総採血量：131mL（単回）、65mL、75mL（食事1期2期）、195mL（反復）

9.6. データの品質保証

9.6.1. 治験の品質管理及び品質保証

研究代表者は、治験の質が確保されているか否かを検証した。すなわち、標準業務手順書に基づいて、治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が治験実施計画書、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準並びにGCP等の関連法規を遵守して行われていることを確認した。

9.6.1.1. 品質管理

研究代表者および業務受託機関は、標準業務手順書に従い品質管理を実施した。以下に主な業

務を示した。

- (1) 被験者の選択方法・登録方法・検査方法・評価方法等は治験実施施設の、標準業務手順書に従った。
- (2) モニターは被験者からの文書同意、治験実施計画書を遵守した治験の実施等を確認するため、治験実施中に治験責任医師及び治験分担医師に対するモニタリングを定期的に行った。
- (3) モニターはモニタリング時に有害事象に関する情報の収集を行った。
- (4) モニターは診療録等の原資料をもとに症例報告書の記載内容を確認した後に回収した。
- (5) データマネジメント担当者は回収された症例報告書の記載内容を確認し、不備や問い合わせ事項等がある場合には、「問合せ書」を作成し、モニターへ提出した。モニターは症例報告書の変更又は修正が必要な場合は、治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者に記載内容の変更又は修正を依頼した。なお、治験分担医師又は治験協力者が変更又は修正を行う場合には、最終的に治験責任医師にその内容について確認を依頼した。
- (6) 研究代表者は必要に応じて症例検討を行い、症例報告書の記載内容及び妥当性を確認し、症例の取扱いを検討した。
- (7) データマネジメント担当者は、データの品質確保をデータマネジメント計画書に従って業務を実施し、管理した。
- (8) 研究代表者は治験依頼書・契約書、治験薬の交付・回収記録等の書類作成時に記載内容の確認を行った。

9.6.1.2. 品質保証

監査担当者は、治験が治験実施計画書、標準業務手順書、薬事法、GCP等の関連法規を遵守して行われているか否かを標準業務手順書に従って監査した。監査対象は、実施医療機関、開発業務受託機関とした。

治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が治験実施計画書、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準並びにGCP省令を遵守して行われていることを、研究代表者はモニターによるモニタリングを通じて確認した。データについては、データマネジメント担当者が自らの標準作業手順書（研究代表者の承認を得たもの）に従って品質管理を行った。

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

9.7.1.1. 解析対象集団

- (1) 薬物動態解析対象例
被験薬（PYRNA）が投与され、薬物濃度の測定結果が得られたすべての被験者を薬物動態解析対象集団とすることとした。
- (2) 安全性解析対象例
治験薬が投与されたすべての被験者とすることとした。

9.7.1.2. 被験者背景

パートごとに、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。

9.7.1.3. 薬物動態

(1) 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 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 、 C_{max} 、 t_{max} 、 Kel 、 $t_{1/2}$ 、 MRT_{0-inf} 、 Vz/F 、 $Vdss/F$ 、 CL/F とし、詳細は解析計画書に記載した。

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（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を目的で、 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とし、詳細は解析計画書に記載した。

A_e 、 $A_e\%$ 、 CL_R 、 A_f 、 $A_f\%$

(2) 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。 AUC_{0-t} 及び C_{max} が同等性の判定基準である $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であれば同等と判定する。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。

(3) 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。

9.7.1.4. 安全性

(1) 有害事象及び副作用

発現したすべての有害事象名は、MedDRA 17.1 の PT に読替え、これを集計単位とし、重症度別、因果関係別に集計した。

(2) 臨床検査、バイタルサイン及び体重

臨床検査、バイタルサイン及び体重について、連続値の検査項目については、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、検査項目ごとに、個々の被験者の Day1 投与前の値を 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。定性値については、Day1 投与前と投与後の各測定時点でのシフトテーブルを作成した。なお、反復投与パートの Day2 から Day8 の体重について、Day-1 の測定結果に対する割合を、投与群別に被験者ごとの推移図で示した。

(3) 12 誘導心電図

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。また、Day1 投与前と投与後の各測定時点での正異判定のシフトテーブルを作成した。(4) 心エコー (反復投与パート)

投与群ごとに、各測定項目の測定時点毎の記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出した。

9.7.2. 症例数の決定

日本人健康男性を被験者とし、被験者数は単回投与パート：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）とした。

なお、本治験は薬剤の有効性を評価する試験ではないので統計的な症例数設計は行わなかった。

9.8. 治験の実施又は計画された解析に関する変更

統計解析計画書の改訂・変更の記録を以下に示した。

バージョン	改訂日	改訂変更箇所・理由
初版	2014/12/8	初版作成
1.1	2015/1/7	<ul style="list-style-type: none"> ・ 6-4.5 の記載整備・修正 ・ 6-4.6 の C_{min} 定義が不適切な為削除

10. 治験対象者

10.1. 被験者の内訳

本治験の参加予定の被験者に対し、治験の実施に先立ち、本治験の内容などの必要事項を十分に説明した。その結果、単回投与パートでは51名、食事の影響の評価パートでは10名、反復投与パートでは45名の被験者本人から自由意思による同意を文書により取得し、スクリーニングを実施した。そのうち治験薬を投与された被験者は、単回投与パートでは32名、食事の影響の評価パートでは6名、反復投与パートでは21名であった。単回投与パート及び反復投与パートでは、治験薬投与前に割り付け表を用いて無作為に被験薬（以下、PYRNA という）と対照薬を割り付けた。食事の影響の評価パートでは、空腹時投与と先行群（空腹時投与→食後投与）と食後投与と先行群（食後投与→空腹時投与）をランダムに割り付けた。

単回投与パートと食事の影響の評価パートでは全例が治験を完了したが、反復投与パートのステップ2において、Day-1 投与後に6名が中止症例となった。被験者の内訳を、単回投与パートを表10.1-1、食事の影響の評価パートを表10.1-2、反復投与パートを表10.1-3に示した。

中止の理由については、表10.2-1、表10.2-2、及び表10.2-3に示した。反復投与パート・ステップ2の登録者6名に関して、治験実施計画書に従い、PYRNA 2.0 g/kg/day の投与を実施したが、Day-1 投与後24hr 目までの安全性評価の結果、治験責任医師の判断により6名全員が治験中止となった（表10.2-3）。

表 10.1-1 被験者の内訳(1)；単回投与パート

内訳	ステップ1		ステップ2		ステップ3		ステップ4	
	PYRNA 0.08 g/kg	対照薬	PYRNA 0.17 g/kg	対照薬	PYRNA 0.33 g/kg	対照薬	PYRNA 0.66 g/kg	対照薬
治験薬投与例数	6	2	6	2	6	2	6	2
完了例数	6	2	6	2	6	2	6	2
中止例数	0	0	0	0	0	0	0	0

表 10.1-2 被験者の内訳(2)；食事の影響の評価パート

内訳	空腹時投与先行群	食後投与先行群
	PYRNA 0.17 g/kg	PYRNA 0.17 g/kg
治験薬投与例数	3	3
完了例数	3	3
中止例数	0	0

表 10.1-3 被験者内訳(3)；反復投与パート

内訳	対照薬	ステップ1		ステップ2
		PYRNA 0.5g/kg/day	PYRNA 1.0g/kg/day	PYRNA 2.0 g/kg/day
治験薬投与例数	3	6	6	6
完了例数	3	6	6	0
中止例数	0	0	0	6

表 10.2-1 中止の有無(1)；単回投与パート

内訳	ステップ1		ステップ2		ステップ3		ステップ4	
	PYRNA 0.08 g/kg	対照薬	PYRNA 0.17 g/kg	対照薬	PYRNA 0.33 g/kg	対照薬	PYRNA 0.66 g/kg	対照薬
完了例数	6	2	6	2	6	2	6	2
中止例数	0	0	0	0	0	0	0	0
被験者が中止を申し出た	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象が発現し、医師が中止を必要と判断した	0	0	0	0	0	0	0	0
被験者がフォローアップ診断のために来院しなくなった	0	0	0	0	0	0	0	0
その他、医師が中止を必要と判断した	0	0	0	0	0	0	0	0

表 10.2-2 中止の有無(2)；食事の影響の評価パート

内訳	空腹時投与先行群	食後投与先行群
	PYRNA 0.17 g/kg	PYRNA 0.17 g/kg
完了例数	3	3
中止例数	0	0
被験者が中止を申し出た	0	0
有害事象が発現し、医師が中止を必要と判断した	0	0
被験者がフォローアップ診断のために来院しなくなった	0	0
その他、医師が中止を必要と判断した	0	0

表 10.2-3 中止の有無(3)；反復投与パート

内訳	対照薬	ステップ1		ステップ2
		PYRNA 0.5g/kg/day	PYRNA 1.0g/kg/day	PYRNA 2.0g/kg/day
完了例数	3	6	6	0
中止例数	0	0	0	6
被験者が中止を申し出た	0	0	0	0
有害事象が発現し、医師が中止を必要と判断した	0	0	0	0
被験者がフォローアップ診断のために来院しなくなった	0	0	0	0
その他、医師が中止を必要と判断した	0	0	0	6

10.2. 治験実施計画書からの逸脱

治験の組み入れ又は除外基準、治験の実施方法、患者の管理又は患者の評価に関する

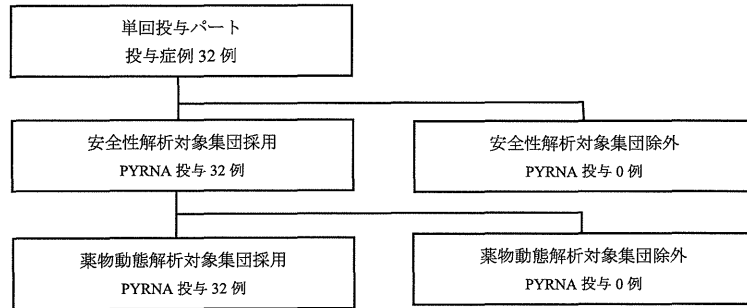
重要な逸脱はなかった。11. 有効性の評価

本治験は、健康成人男性志願者を対象とする認容性、安全性、薬物動態及び食事の影響を評価する試験であり、適応疾患における本剤の有効性の評価を目的とした試験ではないため、本項には本治験の目的である薬物動態評価及び食事の影響の評価について記載した。

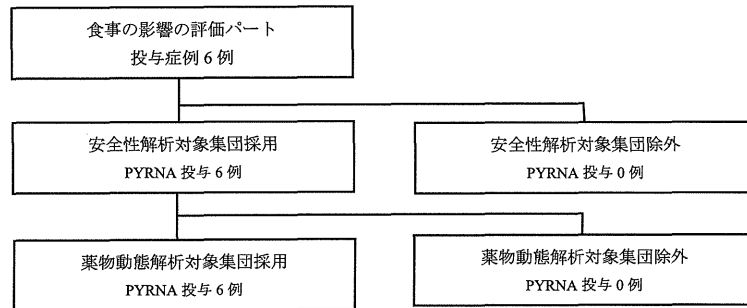
11.1. 解析したデータセット

解析対象として、単回投与パート 32 例、食事の影響の評価パート 6 例、反復投与パート 21 例のデータを採用した。解析対象の構成を図 11.1 に示した。解析対象集団の定義を「9.7.1 統計及び解析計画」に記載し、症例の取扱い及びデータの取扱いについては、症例検討会で決定した。

<単回投与パート>



<食事の影響の評価パート>



<反復投与パート>

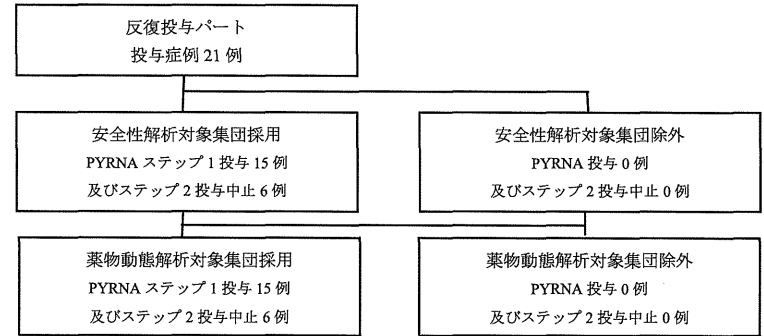


図 11.1 解析データセット

11.2. 人口統計学的及び基準値の特性

単回投与パートにおける薬物動態解析対象、安全性、及び臨床薬理解析対象 32 例の被験者背景を表 11.2-1 に示した。被験薬（以下、PYRNA と記載）投与ならびに対照薬投与のステップ 1 からステップ 4 の 4 群において、体重等の身体的所見、既往歴、現病歴、薬物アレルギーの有無は特に問題なく、同様の被験者特性で構成されていた。

食事の影響の評価パートにおける薬物動態解析対象、安全性、及び臨床薬理解析対象 6 例の被験者背景を表 11.2-2 に示した。PYRNA の空腹時投与と先行群並びに食後投与先行群において、体重等の身体的所見、既往歴、現病歴、薬物アレルギーの有無は特に問題なく、同様の被験者特性で構成されていた。

反復投与パートにおける薬物動態解析対象、安全性、及び臨床薬理解析対象 321 例の被験者背景を表 11.2-3 に示した。PYRNA 投与ならびに対照薬投与のステップ 1 及び PYRNA 投与のステップ 2 において、体重等の身体的所見、既往歴、現病歴、薬物アレルギーの有無は特に問題なく、同様の被験者特性で構成されていた。

表 11.2-1 被験者背景 (1) ; 単回投与パート

	ステップ1		ステップ2		ステップ3		ステップ4	
	PYRNA	対照薬	PYRNA	対照薬	PYRNA	対照薬	PYRNA	対照薬
背景項目	0.08 g/kg		0.17 g/kg		0.33 g/kg		0.66 g/kg	
年齢 [歳]								
N	6	2	6	2	6	2	6	2
Mean	25.0	23.0	24.0	21.0	31.5	37.5	31.0	33.5
SD	8.6	4.2	3.6	1.4	10.3	10.6	9.5	13.4
Min	20	20	21	20	23	30	22	24

	ステップ1		ステップ2		ステップ3		ステップ4	
Median	21.0	23.0	22.5	21.0	27.5	37.5	30.5	33.5
Max	42	26	29	22	45	45	41	43
身長 [cm]								
N	6	2	6	2	6	2	6	2
Mean	175.32	175.25	171.55	178.60	173.88	170.80	170.88	171.10
SD	5.08	10.96	4.34	6.79	3.27	6.93	4.34	0.71
Min	169.9	167.5	167.1	173.8	169.9	165.9	162.9	170.6
Median	175.35	175.25	170.75	178.60	174.40	170.80	172.45	171.10
Max	182.6	183.0	178.7	183.4	177.1	175.7	174.3	171.6
体重 [kg]								
N	6	2	6	2	6	2	6	2
Mean	62.05	64.20	63.52	65.50	66.52	66.55	66.77	65.35
SD	5.52	5.66	6.51	3.25	6.89	0.78	6.69	2.33
Min	56.0	60.2	55.9	63.2	58.0	66.0	55.4	63.7
Median	61.35	64.20	61.75	65.50	66.20	66.55	67.05	65.35
Max	72.0	68.2	75.2	67.8	77.7	67.1	74.6	67.0
BMI [kg/m ²]								
N	6	2	6	2	6	2	6	2
Mean	20.17	20.91	21.58	20.62	21.99	22.86	22.82	22.32
SD	1.31	0.77	2.03	2.59	2.04	1.59	1.57	0.61
Min	18.7	20.4	19.3	18.8	19.6	21.7	20.9	21.9
Median	19.94	20.91	21.83	20.62	21.77	22.86	22.94	22.32
Max	21.9	21.5	24.9	22.4	24.8	24.0	24.6	22.8
既往歴有無								
無	5 (83.3%)	1 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (100.0%)	5 (83.3%)	1 (50.0%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)
有	1 (16.7%)	1 (50.0%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (100.0%)
現病歴有無								
無	6 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)	2 (100.0%)
有	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
薬物アレルギー有無								
無	6 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)	2 (100.0%)
有	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 11.2-2 被験者背景 (2) ; 食事の影響の評価パート

	空腹時投与先行群	食後投与先行群
--	----------	---------

被験者背景	PYRNA 0.17 g/kg	PYRNA 0.17 g/kg
年齢 [歳]		
N	3	3
Mean	31.7	26.7
SD	10.7	5.1
Min	25	21
Median	26.0	28.0
Max	44	31
身長 [cm]		
N	3	3
Mean	172.20	173.93
SD	3.30	5.60
Min	170.1	170.5
Median	170.50	170.90
Max	176.0	180.4
体重 [kg]		
N	3	3
Mean	64.27	64.20
SD	4.90	8.95
Min	58.9	58.3
Median	65.40	59.80
Max	68.5	74.5
BMI [kg/m ²]		
N	3	3
Mean	21.66	21.14
SD	1.24	1.55
Min	20.3	20.0
Median	22.11	20.57
Max	22.6	22.9
既往歴有無		
無	0 (0.0%)	3 (100.0%)
有	3 (100.0%)	0 (0.0%)
現病歴有無		
無	3 (100.0%)	3 (100.0%)
有	0 (0.0%)	0 (0.0%)
薬物アレルギー有無		
無	3 (100.0%)	3 (100.0%)
有	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 11.2-3 被験者背景 (3) ; 反復投与パート

	ステップ1	ステップ2
--	-------	-------

被験者背景	対照薬	PYRNA 0.5 g/kg/day	PYRNA 1.0 g/kg/day	PYRNA 2.0 g/kg/day
年齢 [歳]				
N	3	6	6	6
Mean	28.0	26.8	31.0	27.2
SD	4.6	4.7	5.8	3.4
Min	24	22	25	24
Median	27.0	26.0	30.5	27.0
Max	33	35	39	33
身長 [cm]				
N	3	6	6	6
Mean	177.23	171.87	170.98	173.43
SD	12.00	3.96	5.68	3.93
Min	165.3	167.2	166.2	167.4
Median	177.10	170.75	169.65	173.60
Max	189.3	177.8	181.3	177.6
体重 [kg]				
N	3	6	6	6
Mean	70.13	63.00	62.73	63.27
SD	16.69	1.80	5.16	5.39
Min	60.4	60.0	57.7	56.8
Median	60.60	63.10	61.60	63.05
Max	89.4	65.5	68.7	71.4
BMI [kg/m²]				
N	3	6	6	6
Mean	22.12	21.37	21.47	21.02
SD	2.81	1.40	1.67	1.39
Min	19.3	19.5	19.4	19.7
Median	22.11	21.54	21.12	20.75
Max	24.9	22.9	24.5	23.4
既往歴有無				
無	3 (100.0%)	4 (66.7%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
有	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
現病歴有無				
無	3 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
有	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
薬物アレルギー有無				
無	3 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
有	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

11.3. 治療の遵守状況の測定

単回投与パート 32 例、食事の影響の評価パート 6 例、反復投与パート 21 例すべての被験者は

入院して治験責任医師の管理下におかれ、被験者ごとに設定された投与時刻（9.5.1.1 参照）に治験薬が規定通り服薬されたことが治験責任医師により確認された。

11.4. 有効性に関する成績及び個別被験者データ一覧表

特に記載がない場合、投与した PYRNA の血漿中濃度を各測定時点の血漿中ピルビン酸濃度から投与前のピルビン酸濃度を差し引くことにより求めた結果を記載する。なお、差し引いた際の計算値が負の値となる場合は濃度 0 とした。

11.4.1. 有効性の解析

薬物動態の評価は、薬物動態解析対象集団で実施した。対象被験者は単回投与とパート 32 例、食事の影響の評価パート 6 例、反復投与とパート 21 例であった（10.1 章、表 10.1-1～表 10.1-3 被験者の内訳参照）。

11.4.1.1. 単回投与パート

ステップ 1 (PYRNA 0.08g/kg)、ステップ 2 (PYRNA 0.17g/kg)、ステップ 3 (PYRNA 0.33g/kg)、ステップ 4 (PYRNA 0.66g/kg) の治験薬を空腹時投与した時の各測定時点での血漿中 PYRNA 濃度の記述統計量（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%）を投与群別に算出（表 11.4.1.1-1）し、平均値（±標準偏差）の推移図を示した（図 11.4.1.1-1）。次に、血漿中 PYRNA 濃度の薬物動態パラメータを集計し、記述統計量を算出した（表 11.4.1.1-2）。

また、血漿中 PYRNA 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（図 11.4.1.4）。

さらに、ステップ 2 投与群において、治験薬投与後の尿中・糞中薬物濃度の測定値について、 A_e （未変化体尿中排泄量）、 $A_e\%$ （未変化体尿中排泄率）、 CL_R （腎クリアランス）、 A_f （未変化体糞中排泄量）、 $A_f\%$ （未変化体糞中排泄率）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（表 11.4.1.1-3）。

【結果】

ステップ 1 では $AUC_{0-t} = 0.911 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{max} = 0.422 \text{ mg/dL}$ 、 $T_{max} = 0.653 \text{ hr}$ であった。ステップ 2 では $AUC_{0-t} = 0.560 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{max} = 0.765 \text{ mg/dL}$ 、 $T_{max} = 0.833 \text{ hr}$ であった。ステップ 3 では $AUC_{0-t} = 0.651 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{max} = 0.752 \text{ mg/dL}$ 、 $T_{max} = 0.833 \text{ hr}$ であった。ステップ 4 では $AUC_{0-t} = 3.210 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{max} = 1.883 \text{ mg/dL}$ 、 $T_{max} = 0.611 \text{ hr}$ であった。

次に、PYRNA 投与量を漸増した場合の血漿中 PYRNA 濃度と投与量との関係の評価する目的で求めた散布図ならびに線形回帰分析では、 AUC_{0-t} に関して、 $\alpha = -2.589$ 、 $\beta = 0.827$ （両側 90% 信頼区間 0.423-1.232）、相関係数 $r = 0.5993$ で正の相関であった。 AUC_{0-inf} に関しては $n=9$ となってしまったが、 $\alpha = 0.918$ 、 $\beta = 0.086$ （両側 90% 信頼区間 -0.818-0.989）、相関係数 $r = -0.0676$ であった。 C_{max} に関しては、 $\alpha = -1.970$ 、 $\beta = 0.599$ （両側 90% 信頼区間 0.336-0.862）、相関係数 $r = 0.6403$ で正の相関を認めた。

以上より、PYRNA の単回投与により投与量を 0.08g/kg から 0.66g/kg まで公比 2 の 4 段階で漸増させた場合に、 AUC_{0-t} と C_{max} はそれぞれ正の相関で増加した。一方、 AUC_{0-inf} に関しては投与量

との間に相関が見られなかった。

また、ステップ 2 (PYRNA 0.17g/kg) で治験薬投与後の尿中・糞中薬物濃度の記述統計量を求めた結果では、投与前 $A_e = 4.016 \text{ mg}$ 、 $A_e\% = 0.0378 \%$ 、 $CL_R = 0.4748 \text{ dL/hr}$ 、 $A_f = 0.027 \text{ mg}$ 、 $A_f\% = 0.0003 \%$ となり、投与後 $A_e = 2.635 \text{ mg}$ 、 $A_e\% = 0.0253 \%$ 、 $CL_R = 0.3211 \text{ dL/hr}$ 、 $A_f = 0.050 \text{ mg}$ 、 $A_f\% = 0.0005 \%$ であった。PYRNA の尿中及び糞中への排泄は極めて少ないことが認められた。

表 11.4.1.1-1 血中 PYRNA 濃度の要約 (1) ; 単回投与パート

ステップ	投与群	Day	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV		
ステップ1	PYRNA 0.08 g/kg	Day1	Pre	6	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00				
			5min	6	0.033	0.059	0.00	0.010	0.15	0.0448	145.4		
			10min	6	0.145	0.114	0.05	0.115	0.32	0.1080	105.2		
			20min	6	0.227	0.176	0.00	0.285	0.39	0.1880	199.6		
			30min	6	0.072	0.059	0.00	0.085	0.14	0.1049	26.1		
			45min	6	0.422	0.318	0.13	0.350	1.04	0.3458	76.2		
			1hr	6	0.072	0.093	0.00	0.025	0.20	0.0682	177.8		
			1.5hr	6	0.017	0.041	0.00	0.000	0.10	0.1000			
			2hr	6	0.012	0.029	0.00	0.000	0.07	0.0700			
			4hr	6	0.012	0.029	0.00	0.000	0.07	0.0700			
			8hr	6	0.072	0.107	0.00	0.035	0.28	0.0605	236.9		
			Day2	24hr	6	0.018	0.045	0.00	0.000	0.11	0.1100		
			対照薬	Day1	Pre	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
					5min	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
10min	2	0.000			0.000	0.00	0.000	0.00					
20min	2	0.035			0.007	0.03	0.035	0.04	0.0346	20.6			
30min	2	0.000			0.000	0.00	0.000	0.00					
45min	2	0.080			0.042	0.05	0.080	0.11	0.0742	60.4			
1hr	2	0.000			0.000	0.00	0.000	0.00					
1.5hr	2	0.000			0.000	0.00	0.000	0.00					
2hr	2	0.000			0.000	0.00	0.000	0.00					
4hr	2	0.000			0.000	0.00	0.000	0.00					
8hr	2	0.025			0.035	0.00	0.025	0.05	0.0500				
Day2	24hr	2			0.000	0.000	0.00	0.000	0.00				
ステップ2	PYRNA 0.17 g/kg	Day1			Pre	6	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
					5min	6	0.020	0.049	0.00	0.000	0.12	0.1200	
			10min	6	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00				
			20min	6	0.260	0.199	0.03	0.255	0.54	0.1726	165.2		
			30min	6	0.480	0.220	0.15	0.455	0.79	0.4273	62.8		
			45min	6	0.382	0.347	0.00	0.360	0.86	0.3154	165.8		
			1hr	6	0.720	0.302	0.39	0.690	1.12	0.6662	45.9		
			1.5hr	6	0.142	0.168	0.00	0.075	0.42	0.0907	274.3		
			2hr	6	0.052	0.127	0.00	0.000	0.31	0.3100			
			4hr	6	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00				
			8hr	6	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00				
			Day2	24hr	6	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00			

ステップ	投与群	Day	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV		
対照薬	Day1	Pre	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		5min	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		10min	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		20min	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		30min	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		45min	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		1hr	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		1.5hr	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		2hr	2	0.010	0.014	0.00	0.010	0.02	0.0200				
		4hr	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		8hr	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		Day2	24hr	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00				
		ステップ3	PYRNA 0.33 g/kg	Day1	Pre	6	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
					5min	6	0.040	0.084	0.00	0.000	0.21		
10min	6				0.047	0.105	0.00	0.000	0.26				
20min	6				0.313	0.357	0.00	0.185	0.94	0.2415	160.7		
30min	6				0.615	0.543	0.23	0.345	1.58	0.4626	93.6		
45min	6				0.622	0.447	0.18	0.490	1.40	0.5009	84.1		
1hr	6				0.708	0.446	0.19	0.580	1.38	0.5856	81.2		
1.5hr	6				0.137	0.160	0.00	0.080	0.40	0.1600	100.3		
2hr	6				0.062	0.120	0.00	0.000	0.30				
4hr	6				0.000	0.000	0.00	0.000	0.00				
8hr	6				0.000	0.000	0.00	0.000	0.00				
Day2	24hr				6	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00			
対照薬	Day1				Pre	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
					5min	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
		10min	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		20min	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		30min	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		45min	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		1hr	2	0.040	0.057	0.00	0.040	0.08	0.0800				
		1.5hr	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		2hr	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		4hr	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		8hr	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00					
		Day2	24hr	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00				
		ステップ4	PYRNA 0.66 g/kg	Day1	Pre	6	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
					5min	6	0.388	0.333	0.03	0.280	0.84	0.2435	188.3
10min	6				0.785	0.979	0.21	0.320	2.71	0.4803	131.1		
20min	6				1.587	1.311	0.67	1.015	4.10	1.2742	76.5		
30min	6				1.658	1.190	0.44	1.305	3.82	1.3423	83.7		
45min	6				1.543	0.868	0.62	1.345	2.70	1.3381	65.5		
1hr	6				1.107	0.658	0.48	1.035	1.93	0.9346	72.8		
1.5hr	6				0.770	0.258	0.53	0.710	1.26	0.7400	30.4		

ステップ	投与群	Day	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV
			2hr	6	0.667	0.280	0.38	0.575	1.17	0.6241	40.4
			4hr	6	0.033	0.048	0.00	0.010	0.12	0.0524	112.3
			8hr	6	0.023	0.036	0.00	0.000	0.07	0.0700	0.0
		Day2	24hr	6	0.045	0.092	0.00	0.000	0.23		
	対照薬	Day1	Pre	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
			5min	2	0.080	0.113	0.00	0.080	0.16	0.1600	
			10min	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
			20min	2	0.025	0.035	0.00	0.025	0.05	0.0500	
			30min	2	0.025	0.035	0.00	0.025	0.05	0.0500	
			45min	2	0.005	0.007	0.00	0.005	0.01	0.0100	
			1hr	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
			1.5hr	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
			2hr	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
			4hr	2	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
			8hr	2	0.135	0.049	0.10	0.135	0.17	0.1304	38.9
		Day2	24hr	2	0.010	0.014	0.00	0.010	0.02	0.0200	

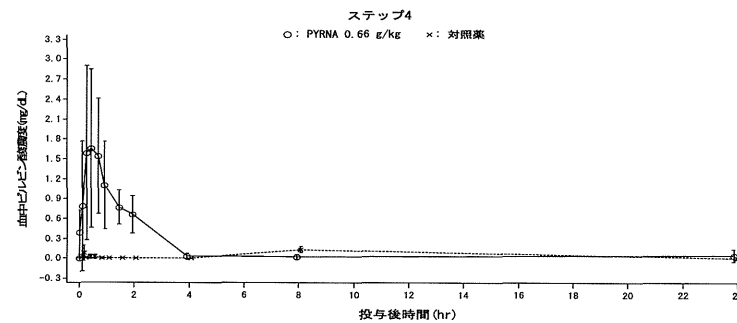
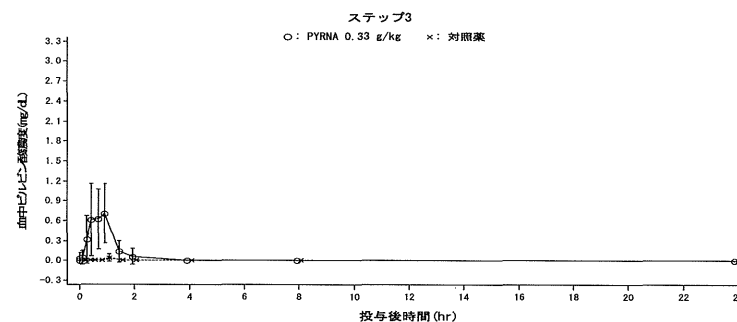
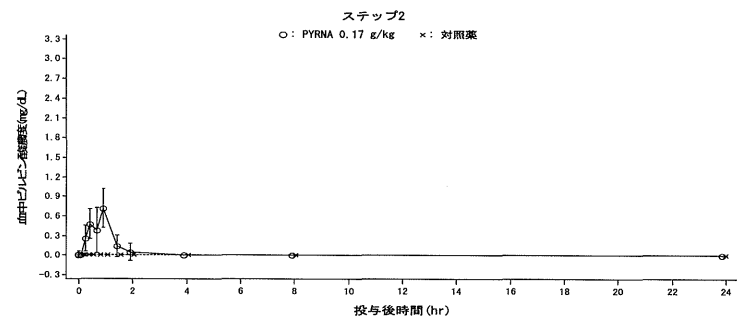
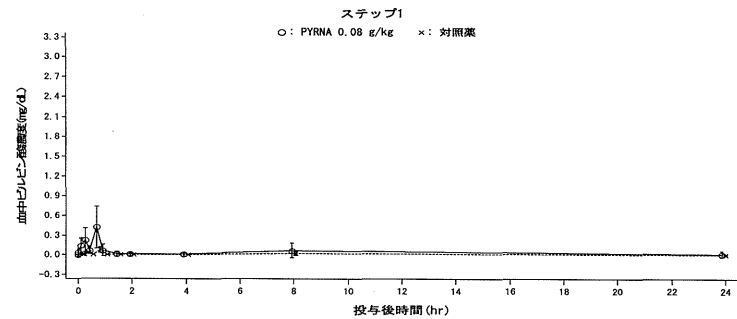


図 11. 4. 1. 1-1 血中 PYRNA 濃度の平均推移図(1)
単回投与パート；ステップ1~4/24 時間後まで

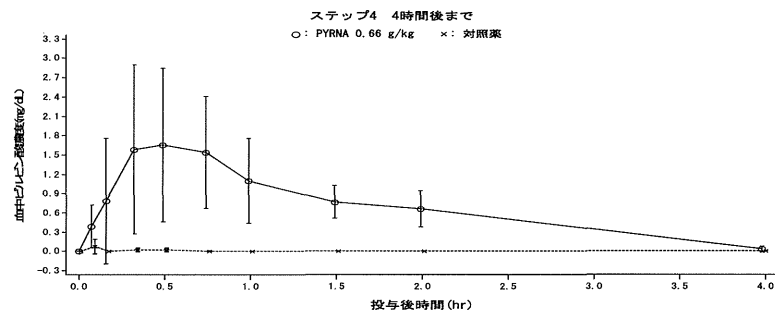
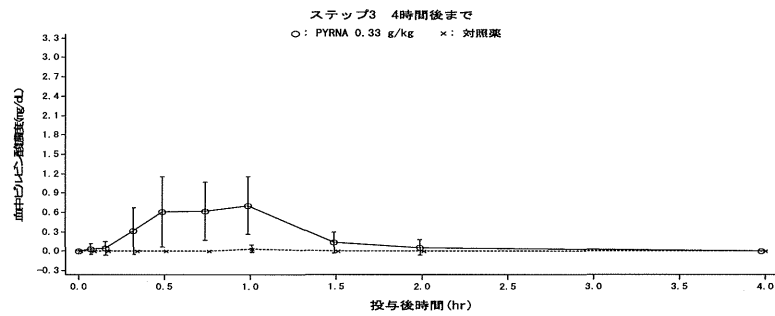
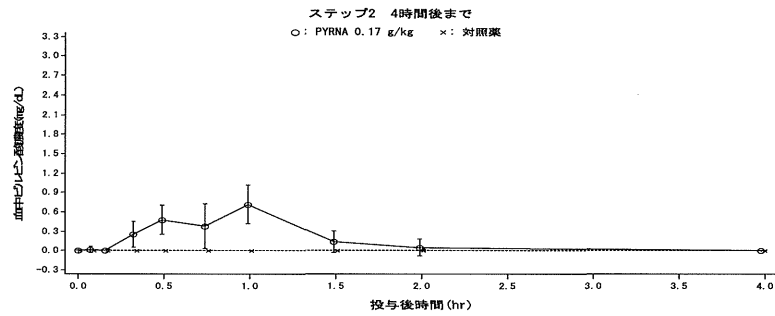
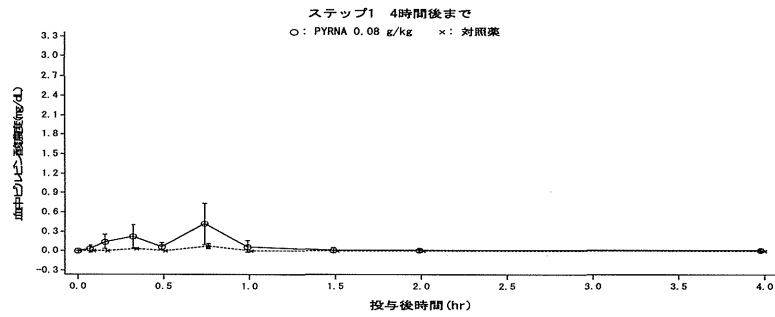


図 11.4.1.1-1 血中PYRNA濃度の平均推移図(1)
単回投与パート;ステップ1~4/4時間後まで

表 11.4.1.1-2 薬物動態パラメータの要約(1); 単回投与パート

ステップ	投与群			N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV		
ステップ1	PYRNA 0.08g/kg	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	6	0.911	1.661	0.13	0.221	4.30	0.361	198.0		
		AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	1	14.203		14.20	14.203	14.20	14.203			
		C _{max}	[mg/dL]	6	0.422	0.318	0.13	0.350	1.04	0.346	76.2		
		t _{max}	[hr]	6	0.653	0.238	0.17	0.750	0.75	0.584	67.7		
		Kel	[1/hr]	1	0.0117		0.0117	0.0117	0.0117	0.0117			
		t _{1/2}	[hr]	1	59.182		59.18	59.182	59.18	59.182			
		MR	[hr]	1	79.444		79.444	79.444	79.444	79.444			
		T _{0-inf}		2						2			
		V _z /F	[g/mg/dL]	1	30.439		30.44	30.439	30.44	30.44	30.439		
		CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	1	0.3565		0.356	0.3565	0.356	0.3565	0.3565		
		対照薬	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	2	0.069	0.069	0.02	0.069	0.12			
			AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	0								
		C _{max}	[mg/dL]	2	0.080	0.042	0.05	0.080	0.11	0.074	60.4		
		t _{max}	[hr]	2	0.750	0.000	0.75	0.750	0.75	0.750	0.0		
		Kel	[1/hr]	0									
		t _{1/2}	[hr]	0									
		MR	[hr]	0									
		T _{0-inf}											
		V _z /F	[g/mg/dL]	0									
		CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	0									
		ステップ2	PYRNA 0.17g/kg	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	6	0.560	0.289	0.28	0.456	1.05	0.506	51.6
		AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	1	0.396		0.40	0.396	0.40	0.396			
		C _{max}	[mg/dL]	6	0.765	0.257	0.49	0.755	1.12	0.729	35.5		
		t _{max}	[hr]	6	0.833	0.258	0.50	1.000	1.00	0.794	37.0		
		Kel	[1/hr]	1	2.0730		2.0730	2.0730	2.0730	2.0730			
		t _{1/2}	[hr]	1	0.334		0.33	0.334	0.33	0.334			
		MR	[hr]	1	0.9311		0.931	0.9311	0.931	0.9311			
		T _{0-inf}											
		V _z /F	[g/mg/dL]	1	13.806		13.81	13.806	13.81	13.806			
		CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	1	28.620		28.620	28.620	28.620	28.620			
		対照薬	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	2	0.003	0.004	0.00	0.003	0.01	0.005		

ステップ	投与群			N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV
		AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	0							
		C _{max}	[mg/dL]	2	0.010	0.014	0.00	0.010	0.02	0.020	
		t _{max}	[hr]	1	2.000		2.00	2.000	2.00	2.000	
		Kel	[1/hr]	0							
		t _{1/2}	[hr]	0							
		MR T _{0-inf}	[hr]	0							
		V _z /F	[g/mg/dL]	0							
		CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	0							
ステップ3	PYR NA	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	6	0.651	0.541	0.16	0.429	1.42	0.475	109.5
	0.33g/ kg	AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	1	1.540		1.54	1.540	1.54	1.540	
		C _{max}	[mg/dL]	6	0.752	0.497	0.25	0.580	1.58	0.627	74.6
		t _{max}	[hr]	6	0.833	0.258	0.50	1.000	1.00	0.794	37.0
		Kel	[1/hr]	1	2.4009 5		2.4010	2.4009 5	2.4010	2.4009 5	
		t _{1/2}	[hr]	1	0.289		0.29	0.289	0.29	0.289	
		MR T _{0-inf}	[hr]	1	0.8621		0.862	0.8621	0.862	0.8621	
		V _z /F	[g/mg/dL]	1	5.312		5.31	5.312	5.31	5.312	
		CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	1	12.753 6		12.754	12.753 6	12.754	12.753 6	
	対照薬	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	2	0.005	0.007	0.00	0.005	0.01	0.010	
		AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	0							
		C _{max}	[mg/dL]	2	0.040	0.057	0.00	0.040	0.08	0.080	
		t _{max}	[hr]	1	1.000		1.00	1.000	1.00	1.000	
		Kel	[1/hr]	0							
		t _{1/2}	[hr]	0							
		MR T _{0-inf}	[hr]	0							
		V _z /F	[g/mg/dL]	0							
		CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	0							
ステップ4	PYR NA	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	6	3.210	1.409	1.13	3.114	4.91	2.893	57.9
	0.66g/ kg	AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	6	4.600	2.217	2.51	4.322	8.70	4.224	46.4
		C _{max}	[mg/dL]	6	1.883	1.278	0.78	1.365	4.10	1.584	69.7
		t _{max}	[hr]	6	0.611	0.267	0.33	0.625	1.00	0.561	48.5

ステップ	投与群			N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV
		Kel	[1/hr]	6	0.6823 5	0.64341	0.0375	0.6571 7	1.4292	0.3316 5	308.8
		t _{1/2}	[hr]	6	5.092	6.945	0.48	2.667	18.47	2.090	308.8
		MR T _{0-inf}	[hr]	6	7.8116	10.4748	0.970	4.1837	28.209	3.7032	229.3
		V _z /F	[g/mg/dL]	6	51.233	47.608	8.71	37.750	109.57	30.227	182.4
		CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	6	10.927 9	4.4372	4.113	10.950 9	17.671	10.024 8	52.0
	対照薬	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	2	0.767	0.555	0.37	0.767	1.16	0.659	94.6
		AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	0							
		C _{max}	[mg/dL]	2	0.135	0.049	0.10	0.135	0.17	0.130	38.9
		t _{max}	[hr]	2	8.000	0.000	8.00	8.000	8.00	8.000	0.0
		Kel	[1/hr]	0							
		t _{1/2}	[hr]	0							
		MR T _{0-inf}	[hr]	0							
		V _z /F	[g/mg/dL]	0							
		CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	0							

表11.4.1.1-3 尿中糞中薬物濃度の要約；単回投与パート・ステップ2

投与群				N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV
PYRNA 0.17g/kg	投与前	Ae	[mg]	6	4.016	0.937	2.89	4.068	5.15	3.922	24.3
		Ae%		6	0.0378	0.0090	0.026	0.0374	0.049	0.0369	25.0
		CL _R	[dL/hr]	6	0.4748	0.1240	0.350	0.4249	0.681	0.4624	25.0
	投与後	Af	[mg]	5	0.027	0.061	0.00	0.000	0.14	0.137	
		Af%		5	0.0003	0.0006	0.000	0.0000	0.001	0.0013	
		Ae	[mg]	6	2.635	0.678	1.71	2.535	3.73	2.562	26.5
	投与後	Ae%		6	0.0253	0.0088	0.015	0.0245	0.040	0.0241	35.0
		CL _R	[dL/hr]	6	0.3211	0.1297	0.183	0.2974	0.559	0.3021	38.9
		Af	[mg]	3	0.050	0.046	0.00	0.057	0.09	0.072	33.8
		Af%		3	0.0005	0.0004	0.000	0.0006	0.001	0.0007	32.5

11.4.1.2. 食事の影響の評価パート

薬物動態パラメータの要約を表11.4.1.2-2、血中動態推移を現した血中PYRNA濃度の平均推移図を、図11.4.1.2-1に示した。

その結果、空腹時投与群の血漿中PYRNA濃度は緩やかに上昇し、各パラメータの平均値は $AUC_{0-t} = 0.518 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{\text{max}} = 0.283 \text{ mg/dL}$ 、 $T_{\text{max}} = 2.167 \text{ hr}$ であった。食後投与群では、血漿中濃度は投与後直ちに上昇して、各パラメータの平均値は $AUC_{0-t} = 2.294 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{\text{max}} = 0.845 \text{ mg/dL}$ 、 $T_{\text{max}} = 0.083 \text{ hr}$ であった。食事条件間での各パラメータの比（空腹時投与/食後投与）の平均は、 $AUC_{0-t} = 1.75046$ 、 $C_{\text{max}} = 0.53604$ 、 $T_{\text{max}} = 26.00000$ であった（表11.4.1.2-3、表11.4.1.2-4）。

また、薬物動態パラメータごとに自然対数変換（ T_{max} は測定値をそのまま用いた）を行い、食事条件（空腹時投与、食後投与）での平均値の差とその両側90%信頼区間を算出した結果は、 AUC_{0-t} では0.27及び $\log(0.05) \sim \log(1.60)$ 、 C_{max} では0.35及び $\log(0.17) \sim \log(0.73)$ であり、それぞれのパラメータにおいて同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲外であった（表11.4.1.2-5）。

さらに、空腹時投与先行3名群と食後投与先行3名群の薬物動態パラメータが、投与時期の薬物動態パラメータに及ぼす影響の有無を確認するため、各パラメータを反応変数として、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（表11.4.1.2-6）。なお、その際の有意水準は両側10%とした。その結果、 AUC_{0-t} に関して、群（空腹時投与先行群、食後投与先行群）について、統計的な有意差が認められた（ $p=0.0063$ ）。また、 C_{max} に関しては食事条件群での群間差が $p=0.0376$ となり、統計的な有意差が認められた。

表 11.4.1.2-1 血中 PYRNA 濃度の要約(2)；食事の影響の評価パート

投与群	Day	Time point	N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV
空腹時投与群 (PYRNA 0.17 g/kg)	Day1	Pre	6	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
		5min	6	0.017	0.014	0.00	0.015	0.04	0.0174	63.2
		10min	6	0.028	0.049	0.00	0.000	0.12	0.0775	68.3
		20min	6	0.083	0.121	0.00	0.015	0.28	0.1169	177.6
		30min	6	0.128	0.132	0.00	0.085	0.29	0.1002	168.2
		45min	6	0.210	0.180	0.01	0.165	0.47	0.1222	249.6
		1hr	6	0.233	0.149	0.00	0.245	0.41	0.2622	43.9
		1.5hr	6	0.115	0.110	0.00	0.120	0.29	0.1582	50.8
		2hr	6	0.065	0.094	0.00	0.030	0.24	0.1090	81.4
食後投与群 (PYRNA 0.17 g/kg)	Day1	Pre	6	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
		5min	6	0.845	0.408	0.29	0.875	1.29	0.7457	64.0
		10min	6	0.663	0.328	0.24	0.695	1.02	0.5820	65.5
		20min	6	0.573	0.356	0.18	0.535	1.01	0.4700	83.8
		30min	6	0.445	0.287	0.12	0.395	0.83	0.3602	87.6
		45min	6	0.325	0.220	0.06	0.350	0.61	0.2402	122.6
		1hr	6	0.210	0.162	0.00	0.205	0.49	0.2260	54.3
		1.5hr	6	0.210	0.152	0.00	0.225	0.38	0.2171	77.0
		2hr	6	0.175	0.137	0.00	0.180	0.37	0.1768	81.2
	Day2	24hr	6	0.007	0.016	0.00	0.000	0.04	0.0400	
		4hr	6	0.078	0.067	0.00	0.085	0.17	0.0670	160.1
		8hr	6	0.077	0.082	0.00	0.055	0.18	0.0926	100.8

投与群	Day	Time point	N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV
	Day2	24hr	6	0.065	0.113	0.00	0.020	0.29	0.0886	141.1

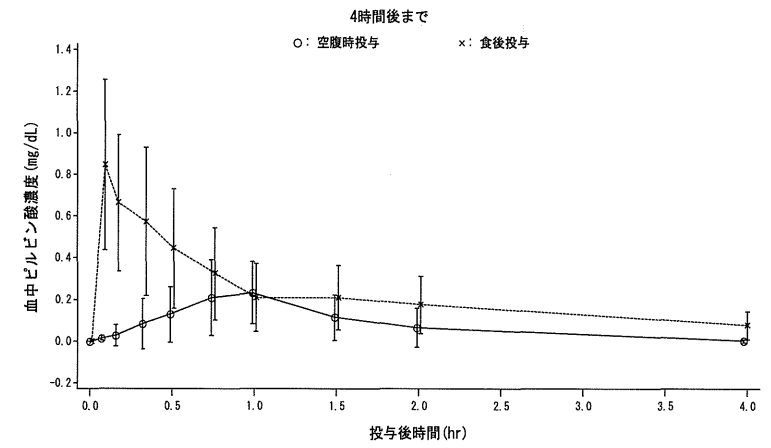
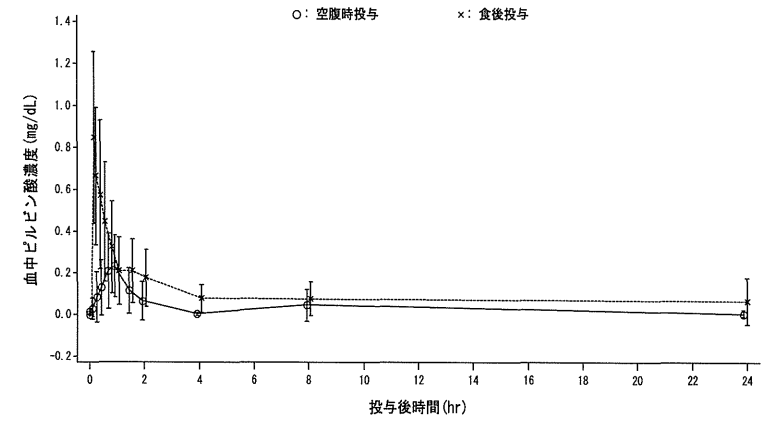


図 11. 4. 1. 2-1 血中 PYRNA 濃度の平均推移図 (2) ;
食事の影響の評価パート ; 24 時間後まで及び 4 時間後まで

表 11. 4. 1. 2-2 薬物動態パラメータの要約(2)；食事の影響の評価パート

投与群			N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV	
空腹時投与群	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	6	0.518	0.544	0.07	0.323	1.56	0.333	146.5	
	PYRNA 0.17g/kg	AUC _{0-inf}	1	1.862		1.86	1.862	1.86	1.862		
		C _{max}	6	0.283	0.118	0.16	0.245	0.47	0.265	41.8	
		t _{max}	6	2.167	2.871	0.75	1.000	8.00	1.375	111.6	
		K _{el}	1	0.09361		0.0936	0.09361	0.0936	0.09361		
		t _{1/2}	1	7.404		7.40	7.404	7.40	7.404		
		MRT _{0-inf}	1	12.0822		12.082	12.0822	12.082	12.0822		
		V _z /F	[g/mg/dL]	1	69.203		69.20	69.203	69.20	69.203	
		CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	1	6.4784		6.478	6.4784	6.478	6.4784	
	食後投与群	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	6	2.294	2.063	0.18	1.985	5.21	1.228	269.1
PYRNA 0.17g/kg		AUC _{0-inf}	6	4.288	5.778	0.24	2.462	15.53	1.722	378.0	
		C _{max}	6	0.845	0.408	0.29	0.875	1.29	0.746	64.0	
		t _{max}	6	0.083	0.000	0.08	0.083	0.08	0.083	0.0	
		K _{el}	[1/hr]	6	0.29400	0.30819	0.0188	0.17162	0.7018	0.14475	274.8
		t _{1/2}	[hr]	6	10.677	13.861	0.99	5.380	36.96	4.789	274.8
		MRT _{0-inf}	[hr]	6	14.7283	21.0912	0.960	6.7336	55.955	5.8713	320.6
		V _z /F	[g/mg/dL]	6	46.586	24.204	23.36	43.187	74.81	41.159	60.0
		CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	6	16.5360	21.0624	0.539	4.8197	46.586	5.9578	440.7

表 11. 4. 1. 2-3 PKパラメータの食後投与群に対する空腹時投与群の比

	AUC _{0-t}	AUC _{0-inf}	C _{max}	t _{max}	K _{el}	t _{1/2}	MRT _{0-inf}	V _z /F	CL/F
被験者番号	空腹時 / 食後	空腹時 / 食後	空腹時 / 食後	空腹時 / 食後	空腹時 / 食後	空腹時 / 食後	空腹時 / 食後	空腹時 / 食後	空腹時 / 食後
P2-001	1.6287		0.7600	9.0000					
P2-002	0.0411		0.1860	12.0000					
P2-003	0.0497		0.2427	12.0000					
P2-004	0.2640		0.2778	96.0000					
P2-005	8.4661	7.0531	1.6207	9.0000	0.1437	6.9610	8.0140	0.9680	0.1391
P2-006	0.0532		0.1290	18.0000					