

#### 11.4.4. 臨床薬理作用評価の結論

##### (1) 単回投与パート

血漿中乳酸濃度の平均値推移は、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) およびステップ4 (PYRNA 0.66g/kg) の各群で、PYRNA 投与後 1hr から1.5hr にかけて上昇して最高値を示し、2hr以降は減少し始めて、24hr 値ではPre 値に近い値に回復した。しかしながら、各ステップの対照薬投与群においても、投与後2hr以降に血漿中乳酸濃度が上昇して最高値を示す傾向がみられたことから、被験薬投与群の血漿中乳酸濃度の推移がPYRNAに影響したのかどうか明確にはならなかった。

血漿中乳酸濃度と血漿中PYRNA濃度の比である L/P 比の推移に関しては、各ステップともにPYRNA 投与後 4hr から8hr にかけて最大値を示す傾向であった。しかしながら、各ステップの対照薬投与群においても、投与後2hr以降に上昇して最高値を示す傾向がみられたことから、被験薬投与群の血漿中乳酸濃度の推移がPYRNAに影響したのかどうか明確にはならなかった。

血漿中ケトン体比に関しては、各ステップともにPYRNA投与群と対照薬投与群の両群ともに、投与後8hrに上昇して最高値を示したことから、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、Cl 濃度に関しては、各ステップともに臨床上重要な変動は認められなかった。

##### (2) 反復投与パート

血漿中乳酸濃度の平均値推移ならびにL/P比は、ステップ1 (PYRNA 0.5g/kg/day) 及びステップ1 (PYRNA 1.0g/kg/day) の両群で、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。ステップ2 においても、治験中止になるDay-2 の pre 値測定までの期間で、重要な変動は認められなかった。このことから、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、Cl 濃度に関しては各ステップともに臨床上重要な変動は認められなかった。

#### 11.4.5. 統計・解析上の論点

##### 11.4.5.1. 共変量による調整

本治験においては共変量による調整は行わなかった。

##### 11.4.5.2. 脱落又は欠測値の取り扱い

本治験の脱落症例については、測定・観測されたデータは全て評価に用いた。。欠測値についても、特別な取り扱いは行わなかった。

##### 11.4.5.3. 中間解析及びデータモニタリング

本治験において中間解析及びデータモニタリングは実施しなかった。

##### 11.4.5.4. 多施設共同治験

本治験は多施設共同治験には該当しない。

##### 11.4.5.5. 多重比較・多重性

多重比較・多重性に関する調整は実施しなかった。

##### 11.4.5.6. 被験者の「有効性評価の部分集団」の使用

本治験においては有効性評価を目的としないため、該当しない。

##### 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

本治験は、有効成分を含まないプラセボを対照薬として使用した試験であり、該当しない。

##### 11.4.5.8. 部分集団の検討

本治験では日本人健康成人男性を対象としており、有効性評価を目的としないため該当しない。

##### 11.4.6. 個別反応データ作表

個々の薬物動態データは、「付録 16.2」に添付した。

##### 11.4.7. 薬剤の用量、薬剤濃度及びそれらと反応との関係

本治験は健康成人を対象とした PYRNA の薬物動態、臨床薬理ならびに安全性を検討する試験であり、有効性評価を目的としないため該当しない。

##### 11.4.8. 薬物－薬物及び薬物－疾患の相互作用

本治験では該当しない。

##### 11.4.9. 被験者ごとの表示

本治験では該当しない。

## 11.5. 有効性の結論

### (1) 単回投与パート

1群の被験薬投与6名、対照薬投与2名で、PYRNAの用量をステップ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)、用量公比2の漸増法で空腹時単回投与した。血漿中薬物濃度の薬物動態パラメータは、ステップ1では  $AUC_{0-t} = 0.911 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{\max} = 0.422 \text{ mg/dL}$ 、 $T_{\max} = 0.653 \text{ hr}$ 。ステップ2では  $AUC_{0-t} = 0.560 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{\max} = 0.765 \text{ mg/dL}$ 、 $t_{\max} = 0.833 \text{ hr}$ 。ステップ3では  $AUC_{0-t} = 0.651 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{\max} = 0.752 \text{ mg/dL}$ 、 $t_{\max} = 0.833 \text{ hr}$ 。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を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。 $AUC_{0-\text{inf}}$  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  $C_{\max}$  は用量依存的な増加傾向が認められたが、相関は強くなかった。これは、内因性のビリルビン血中濃度が高く、またその変動も大きいいため、測定値を投与前値で補正した血漿中PYRNA濃度が、低投与量群では血漿中PYRNA濃度を正確に反映していないためと考えられる。

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。したがって、経口投与されたPYRNAはほぼ全量が吸収されることが示唆された。

### (2) 食事の影響の評価パート

空腹時先行投与群と食後先行投与群の2群各3名のクロスオーバー法で、食事の影響の評価を行った。その結果、空腹時投与群の血漿中濃度は緩やかに上昇し、 $AUC_{0-t} = 0.518 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{\max} = 0.283 \text{ mg/dL}$ 、 $t_{\max} = 2.167 \text{ hr}$  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、 $AUC_{0-t} = 2.294 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{\max} = 0.845 \text{ mg/dL}$ 、 $t_{\max} = 0.083 \text{ hr}$  であった。

一方、食事条件間での各パラメータの比 (空腹時投与/食後投与) は、 $AUC_{0-t} = 1.75046$ 、 $C_{\max} = 0.53604$ 、 $T_{\max} = 26.00000$  であった。各パラメータの平均値から求めた食事の影響の結果と異なり、 $AUC_{0-t}$  は食事により減少するが、 $C_{\max}$  は増大している。個々の薬物動態パラメータ (表 11.4.1.2-3) によると、 $AUC_{0-t}$  と  $C_{\max}$  の食事による影響が逆転しているケースが6例中2例あり、その差が大きいため、平均値をも逆転していることが認められる。このことも内因性のビリルビンの濃度が高く、変動も大きいことが原因していると考えられる。また、 $AUC_{0-t}$  の大きな上昇は、ビリルビンの吸収促進か、食事時のビリルビンの影響かが考察される場所であるが、糞中ビリルビン排泄量は少ないことから、空腹時においてもPYRNAのほとんどは吸収されていることが示唆されていることから、食事時のビリルビンの影響であることが推察される。

以上を総合して、PYRNAの血漿中薬物動態は食事の影響を受け、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。

### (3) 反復投与パート

ステップ1の対照薬投与3名、PYRNA 0.5 g/kg/day 投与6名、PYRNA 1.0 g/kg/day 投与6名で、1日3回食後7日間反復投与を行った。その結果、PYRNA 0.5 g/kg/day 投与群 Day-1 の  $AUC_{0-t} = 1.596 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{\max} = 1.320 \text{ mg/dL}$ 、 $t_{\max} = 0.306 \text{ hr}$ 、Day-7 の  $AUC_{0-t} = 1.816 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{\max} = 1.135 \text{ mg/dL}$ 、 $t_{\max} = 0.306 \text{ hr}$  であった。一方、PYRNA 1.0 g/kg/day 投与群では、Day-1 の  $AUC_{0-t} = 1.682 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{\max} = 0.918 \text{ mg/dL}$ 、 $t_{\max} = 0.333 \text{ hr}$ 、Day-7 の  $AUC_{0-t} = 1.777 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{\max} = 0.857 \text{ mg/dL}$ 、 $t_{\max} = 0.333 \text{ hr}$  であった。

また、血漿中PYRNA濃度のトラフ値 ( $C_{\min}$ ) について、被験者ごとに Day 7 と Day 1~Day 6 との比を算出 (表 11.4.1.3-4) し、その記述統計量を算出 (表 11.4.1.3-5) したが、バラツキも大きく一定の傾向は見られなかった。

さらに、PYRNA 反復投与による体内蓄積性に関しては、血漿中PYRNA濃度のトラフ値 ( $C_{\min}$ ) を確認し、さらに血漿中PYRNA濃度の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-t}$  について、被験者ごとに Day 7 と Day 1 との比 (Day 7/Day 1) を算出し、蓄積係数を求めた。その結果、トラフ値 ( $C_{\min}$ ) の増加は認められず、さらにPYRNA 0.5 g/kg/day 投与群では  $C_{\max}$  の比は平均 0.85317、 $AUC_{0-t}$  の比は平均 1.10922、PYRNA 1.0 g/kg/day 投与群では  $C_{\max}$  の比は平均 0.93910、 $AUC_{0-t}$  の比は平均 1.06795 となった。

以上より、1日3回食後投与の7日間反復投与において、ステップ1の両投与量群で、血漿中のPYRNAが蓄積されるかどうかを、 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-t}$  を比較した結果、PYRNAの蓄積は認められなかった。

なお、ステップ1投与終了後に実施したステップ2のPYRNA 2.0 g/kg/day 投与群では、Day-1投与後24時間目に6名全員が治験中止となったため、薬物動態パラメータについては、Day-1についてのみ算出した。その結果、 $AUC_{0-t} = 3.115 \text{ hr} \cdot \text{mg/dL}$ 、 $C_{\max} = 1.323 \text{ mg/dL}$ 、 $T_{\max} = 0.569 \text{ hr}$  であった。

### (4) 臨床薬理評価

血漿中乳酸濃度の平均値推移は、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) およびステップ4 (PYRNA 0.66g/kg) の各群で、PYRNA投与後1hrから1.5hrにかけて上昇して最高値を示し、2hr以降は減少し始めて、24hr値ではPre値に近い値に回復した。しかしながら、各ステップの対照薬投与群においても、投与後2hr以降に血漿中乳酸濃度が上昇して最高値を示す傾向がみられたことから、被験薬投与群の血漿中乳酸濃度の推移がPYRNAに影響したのかが明確にはならなかった。

血漿中乳酸濃度と血漿中PYRNA濃度の比であるL/P比の推移に関しては、各ステップともにPYRNA投与後4hrから8hrにかけて最大値を示す傾向であった。しかしながら、各ステップの対照薬投与群においても、投与後2hr以降に上昇して最高値を示す傾向がみられたことから、被験薬投与群の血漿中乳酸濃度の推移がPYRNAに影響したのかが明確にはならなかった。

血漿中ケトン体比に関しては、各ステップともにPYRNA投与群と対照薬投与群の両群ともに、投与後8hrに上昇して最高値を示したことから、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、Cl濃度に関しては、各ステップともに臨床重要な変動は認められなかった。

反復投与パートで実施した、血漿中乳酸濃度の平均値推移ならびにL/P比は、ステップ1 (PYRNA 0.5g/kg/day) 及びステップ1 (PYRNA 1.0g/kg/day) の両群で、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。ステップ2 においても、治験中止になるDay-2 の pre 値測定までの期間で、重要な変動は認められなかった。このことから、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、Cl 濃度に関しては各ステップともに臨床上重要な変動は認められなかった。

## 12. 安全性の評価

安全性の評価は、治験薬が投与された全ての被験者を安全性解析対象集団として実施した。

### 12.1. 治験薬が投与された症例数、期間及び用量

#### (1) 症例数

健康な日本人成人男性を対象として、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 例に治験薬を投与した。

#### (2) 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した。

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 投与した。

反復投与パート：被験薬又は対照薬を食後に投与した。

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)

#### (3) 期間

単回及び食事の影響の評価パート：1日間

反復投与パート：7日間

### 12.2. 有害事象

#### 12.2.1. 有害事象の簡潔な要約

単回投与パートにおいて PYRNA 投与により一つ以上の有害事象が発現した被験者の人数は、ステップ1 (PYRNA 0.08g/kg) で6名中4名 (66.7%)、ステップ2 (PYRNA 0.17g/kg) で6名中2名 (33.3%)、ステップ3 (PYRNA 0.33g/kg) で6名中6名 (100.0%)、ステップ4 (PYRNA 0.66g/kg) で6名中6名 (100.0%) 認められた。有害事象の重症度は、ステップ1で軽度4名 (66.7%)、ステップ2で軽度2名 (33.3%)、ステップ3で軽度6名 (100.0%)、ステップ4で軽度6名 (100.0%) であった。重篤な有害事象及び死亡例は報告されなかった。有害事象による試験中止はなかった。

食事の影響の評価パートにおいて PYRNA 投与により一つ以上の有害事象が発現した被験者の人数は、空腹時投与で6名中3名 (50.0%)、食後投与で6名中4名 (66.7%) 認められた。有害事象の重症度は、空腹時投与で軽度3名 (50.0%)、食後投与で軽度4名 (66.7%) であった。有害事象と治験薬との因果関係に関しては、PYRNA 与により一つ以上の有害事象が発現した被験者のうち、関連ありと判断された人数は空腹時投与で3名 (50.0%)、食後投与で3名 (50.0%)、因果関係なしが1名 (16.7%) であった。重篤な有害事象及び死亡例は報告されなかった。有害事象による試験中止はなかった。

反復投与パートにおいて PYRNA 投与により一つ以上の有害事象が発現した被験者の人数は、ステップ1の PYRNA 0.5g/kg/day 投与群で6名中2名 (33.3%)、PYRNA 1.0g/kg/day 投与群で6名中6名 (100.0%) 認められた。有害事象の重症度は、ステップ1の PYRNA 0.5g/kg/day 投与群で軽度2名 (33.3%)、PYRNA 1.0g/kg/day 投与群で軽度6名 (100.0%) であった。有害事象と治

表 12.2.2-1 有害事象要約(1)：単回投与パート

System Organ Class Preferred Term	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 (N=6)	対照薬 (N=2)	PYRNA 0.17 g/kg (N=6)	対照薬 (N=2)	PYRNA 0.33 g/kg (N=6)	対照薬 (N=2)	PYRNA 0.66 g/kg (N=6)	対照薬 (N=2)
一つ以上有害事象を認めた被験者数	4 (66.7%)	1 (50.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	6 (100.0%)	1 (50.0%)	6 (100.0%)	1 (50.0%)
胃腸障害	3 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	6 (100.0%)	1 (50.0%)	6 (100.0%)	0 (0.0%)
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下痢	1 (16.7%)	1 (50.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	5 (83.3%)	0 (0.0%)	6 (100.0%)	0 (0.0%)
硬便	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化管運動過剰	3 (50.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (50.0%)
異常感	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)
倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
臨床検査	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中ブドウ糖増加	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

108

験薬との因果関係に関しては、PYRNA 与により一つ以上の有害事象が発現した被験者のうち、関連ありと判断された人数はステップ1のPYRNA 0.5g/kg/day 投与群で2名(33.3%)、PYRNA 1.0g/kg/day 投与群で6名(100.0%)であった。重篤な有害事象及び死亡例は報告されなかった。有害事象による試験中止はなかった。

一方、ステップ1に引き続いて実施されたステップ2のPYRNA 2.0g/kg/day 投与群においては、初回投与(Day-1)の時点で一つ以上の有害事象が発現した被験者の人数が6名中6名(100.0%)となり、いずれも軽度であるものの治験薬との因果関係ありと評価され、治験責任医師の判断により6名全例が治験中止となった。

### 12.2.2. 有害事象の表示

単回投与パートにおいて発現した有害事象の要約を表12.2.2-1に示した。

ステップ1群で一つ以上の事象を発現した被験者4名(66.7%)において、発現した有害事象の器官別大分類は、胃腸障害3名(50.0%)、一般・全身障害および投与部位の状態1名(16.7%)、臨床検査1名(16.7%)、皮膚及び皮下組織障害1名(16.7%)であった。

ステップ2群で一つ以上の事象を発現した被験者2名(33.3%)においては、同様に器官別大分類では、胃腸障害1名(16.7%)、臨床検査1名(16.7%)であった。

ステップ3群で一つ以上の事象を発現した被験者6名(100.0%)においては、同様に器官別大分類では、胃腸障害6名(100.0%)、神経系障害3名(50.0%)であった。

ステップ4群で一つ以上の事象を発現した被験者6名(100.0%)においては、同様に器官別大分類では、胃腸障害6名(100.0%)、一般・全身障害および投与部位の状態1名(16.7%)、代謝および栄養障害1名(16.7%)、神経系障害1名(16.7%)であった。

食事の影響の評価パートにおいて発現した有害事象の要約を表12.2.2-2に示した。

空腹時投与群で一つ以上の事象を発現した被験者3名(50.0%)において、発現した有害事象の器官別大分類では、胃腸障害3名(100.0%)であった。

食後投与群で一つ以上の事象を発現した被験者4名(66.7%)においては、同様に器官別大分類では、胃腸障害3名(50.0%)、臨床検査1名(16.7%)であった。

反復投与パートにおいて発現した有害事象の要約を表12.2.2-3に示した。

ステップ1のPYRNA 0.5g/kg/day 投与群で一つ以上の事象を発現した被験者2名(33.3%)において、発現した有害事象の器官別大分類は、胃腸障害1名(16.7%)、臨床検査1名(16.7%)であった。PYRNA 1.0g/kg/day 投与群で一つ以上の事象を発現した被験者6名(100.0%)においては、同様に器官別大分類は、眼障害2名(33.3%)、胃腸障害6名(100.0%)、一般・全身障害および投与部位の状態1名(16.7%)、臨床検査1名(16.7%)であった。

一方、ステップ1に続いて実施したステップ2群PYRNA 2.0g/kg/day 投与群では、Day-1 投与の時点で一つ以上の事象を発現した被験者が6名(100.0%)になり、発現した有害事象の器官別大分類では、眼障害6名(100.0%)、胃腸障害6名(100.0%)、一般・全身障害および投与部位の状態3名(50.0%)、神経系障害3名(50.0%)となり、全6名が治験中止になった。

System Organ Class	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
血中尿酸増加	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
食欲減退	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
緊張性頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発疹	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

109

表 12.2.2-2 有害事象要約(2)；食事の影響の評価パート

System Organ Class	空腹時投与	食後投与
	PYRNA 0.17 g/kg (N=6)	PYRNA 0.17 g/kg (N=6)
一つ以上有害事象を認めた被験者数	3 (50.0%)	4 (66.7%)
胃腸障害	3 (50.0%)	3 (50.0%)
下痢	3 (50.0%)	1 (16.7%)
消化管運動過剰	0 (0.0%)	2 (33.3%)
臨床検査	0 (0.0%)	1 (16.7%)
血中ビリルビン増加	0 (0.0%)	1 (16.7%)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0%)	1 (16.7%)

110

表 12.2.2-3 有害事象要約 (3) : 反復投与パート

System Organ Class Preferred Term	ステップ1			ステップ2
	対照薬 (N=3)	PYRNA 0.5 g/kg/day (N=6)	PYRNA 1.0 g/kg/day (N=6)	
一つ以上有害事象を認めた被験者数	1 (33.3%)	2 (33.3%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
眼障害	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 (33.3%)	0 ( 0.0%)
眼瞼浮腫	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 (33.3%)	0 ( 0.0%)
胃腸障害	1 (33.3%)	1 (16.7%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
下痢	1 (33.3%)	1 (16.7%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
硬便	1 (33.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
悪心	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	6 (100.0%)
嘔吐	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	4 (66.7%)
消化管運動過剰	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)
倦怠感	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 (33.3%)
末梢性浮腫	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
発熱	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)
臨床検査	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
ヘモグロビン減少	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)
神経系障害	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 (50.0%)
頭痛	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 (50.0%)
感覚鈍麻	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 (33.3%)

### 12.2.3. 有害事象の分析

単回投与パートで発現した有害事象の重症度別有害事象要約を表 12.2.3-1 に示した。最も程度の高い重度あるいは中等度に分類した有害事象は、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) 及びステップ 4 (PYRNA 0.66g/kg) の全群において無かった。軽度の一つ以上の有害事象を発現した被験者の人数は、ステップ 1 が 4 名 66.7% (有害事象の基本語の内訳は、下痢 1 件、硬便 1 件、消化管運動過剰 3 件、異常感 1 件、血中ブドウ糖増加 1 件、血中尿酸増加 1 件、発疹 1 件であった。ステップ 2 は 2 名 33.3% (有害事象の基本語の内訳は、下痢 1 件、血中尿酸増加 1 件) であった。ステップ 3 は 6 名 100% (有害事象の基本語の内訳は、腹痛 1 件、下痢 5 件、嘔吐 1 件、消化管運動過剰 1 件、頭痛 2 件、緊張性頭痛 1 件であった。ステップ 4 は 6 名 100% (有害事象の基本語の内訳は、下痢 6 件、倦怠感 1 件、食欲減退 1 件、感覚鈍麻件) であった。

単回投与パートの因果関係別有害事象の要約を表 12.2.3-4 に示した。前述したように軽症と判定された事象のうち、PYRNA 投与との因果関係ありと評価された有害事象の器官別大分類は、ステップ 1 (胃腸障害 3 名 (50.0%)、一般・全身障害および投与部位の状態 1 名 (16.7%)、臨床検査 1 名 (16.7%)、皮膚および皮下組織障害 1 名 (16.7%) )、ステップ 2 (胃腸障害 1 名 (16.7%)、臨床検査 1 名 (16.7%) )、ステップ 3 (胃腸障害 6 名 (100.0%)、神経系障害 3 名 (50.0%) )、ステップ 4 (胃腸障害 6 名 (100.0%)、一般・全身障害および投与部位の状態 1 名 (16.7%)、代謝および栄養障害 1 名 (16.7%)、神経系障害 1 名 (16.7%) ) であった。器官別大分類の胃腸障害は、ステップ 1 で 3 名、ステップ 2 で 1 名、ステップ 3 及びステップ 4 ではそれぞれ 6 名発現したので、PYRNA の用量依存的に発現増加傾向が認められた。特にステップ 3 (PYRNA 0.33g/kg) 及びステップ 4 (PYRNA 0.66g/kg) においては被験者 6 名全員一つ以上の有害事象が発現し、ステップ 3 では下痢が 5 名 (83.3%)、ステップ 4 では下痢が 6 名 (100.0%) 発現した。発現したいずれの事象も投与終了後に回復したが、治験薬との因果関係を否定できないことから副作用とされた。ステップ 1 の血中ブドウ糖増加 1 名は治験薬投与との因果関係なしと評価された。

食事の影響の評価パートで発現した有害事象の重症度別有害事象要約を表 12.2.3-2 に示した。重度あるいは中等度に分類した有害事象は、空腹時投与 (PYRNA 0.17g/kg) ならびに食後投与 (PYRNA 0.17g/kg) ともに無かった。軽度の一つ以上の有害事象を発現した被験者の人数は、空腹時投与が 3 名 50.0% (有害事象の基本語の内訳は、下痢 3 件)、食後投与は 4 名 66.7% (有害事象の基本語の内訳は、下痢 1 件、消化管運動過剰 2 件) であった。これら軽度と判定された有害事象のうち、PYRNA 投与との因果関係ありと評価された有害事象の器官別大分類は、空腹時投与 (胃腸障害 3 名 (50.0%))、食後投与 (臨床検査値異常 1 名 (16.7%)) であった。

以上より、器官別大分類の胃腸障害が、空腹時投与ならびに食後投与においても 3 名 (50.0%) の発生率で認められた。いずれの事象も投与終了後に回復したが、治験薬との因果関係を否定できないことから副作用とされた。

反復投与パートで発現した有害事象の重症度別有害事象要約を表 12.2.3-3 に示した。最も程度の高い重度あるいは中等度に分類した有害事象は、ステップ 1 (PYRNA 0.5g/kg/day)、ステップ 1 (PYRNA 1.0g/kg/day) 及びステップ 2 (PYRNA 2.0g/kg/day) の全群において認められなかった。軽度の一つ以上の有害事象を発現した被験者の人数は、ステップ 1 (PYRNA 0.5g/kg/day)

投与群が2名33.3%（有害事象の基本語の内訳は、下痢1件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1件）、ステップ1（PYRNA 1.0g/kg/day）投与群は6名100.0%（有害事象の基本語の内訳は、眼瞼浮腫2件、下痢6件、末梢性浮腫1件、ヘモグロビン減少1件）であった。

反復投与パートの因果関係別有害事象の要約を表12.2.3-6に示した。これら軽度と判定された有害事象のうち、治験薬投与との因果関係ありと評価された有害事象の器官別大分類は、ステップ1（PYRNA 0.5g/kg/day）投与群では（胃腸障害1名（16.7%）、臨床検査1名（16.7%））、ステップ1（PYRNA 1.0g/kg/day）投与群では（眼障害2名（33.3%）、胃腸障害6名（100.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態1名（16.7%）、臨床検査1名（16.7%））であった。なお、ステップ1の両群被験者に安全性上問題となる所見が認められないとの判断から実施したステップ2（PYRNA 2.0g/kg/day）投与群では、PYRNA 0.5g/kg/day Day-1投与終了後に（胃腸障害6名（100.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態3名（50.0%）、神経系障害3名（50.0%））が認められた。

器官別大分類の胃腸障害は、PYRNA 0.5g/kg/day投与群で1名、PYRNA 1.0g/kg/day投与群で6名発現したので、PYRNAの用量依存的に発現増加傾向が認められた。特にステップ1（PYRNA 0.5g/kg/day）に比べステップ1（PYRNA 1.0g/kg/day）投与群では被験者6名全員に一つ以上の有害事象が発現し、眼瞼浮腫が2名（33.3%）、下痢が6名（100.0%）、末梢性浮腫1名（16.7%）、ヘモグロビン減少1名が発現した。発現したいずれの有害事象も投与終了後に回復したものの、治験薬との因果関係を否定できないことから副作用とされた。

一方、ステップ1の両群被験者に安全性上問題となる所見が認められないと評価したうえで実施したステップ2（PYRNA 2.0g/kg/day）投与群では、Day-1投与終了後に（胃腸障害6名（100.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態3名（50.0%）、神経系障害3名（50.0%））が認められたことから、治験薬との因果関係を否定できない副作用と評価された。そのため、被験者の安全性上問題ありと判断し、全6名の治験が中止された。なお、発現したいずれの有害事象も投与終了後に回復した。

表12.2.3-1 重症度別有害事象要約(1)：単回投与パート・ステップ1

System Organ Class Preferred Term	ステップ1: PYRNA 0.08 g/kg N=6				ステップ1: 対照薬 N=2			
	軽度	中等度	重度	発現率	軽度	中等度	重度	発現率
一つ以上有害事象を認めた被験者数	4 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
胃腸障害	3 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
下痢	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
硬便	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
消化不良運動過剰	3 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
異常感	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
臨床検査	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
血中ブドウ糖増加	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
血中尿酸増加	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
食欲減退	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
緊張性頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
発疹	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

表 12. 2. 3-1 重症度別有害事象要約(1)続き；単回投与・ステップ2

System Organ Class	ステップ2: PYRNA 0.17 g/kg			ステップ2: 対照薬		
	N=6			N=2		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
一つ以上有害事象を認めた被験者数	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下痢	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
硬便	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化管運動過剰	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中尿酸増加	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食欲減退	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
緊張性頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

115

表 12. 2. 3-1 重症度別有害事象要約(1)続き；単回投与・ステップ3

System Organ Class	ステップ3: PYRNA 0.33 g/kg			ステップ3: 対照薬		
	N=6			N=2		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
一つ以上有害事象を認めた被験者数	6 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	6 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹痛	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下痢	5 (83.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
硬便	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
嘔吐	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化管運動過剰	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中尿酸増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食欲減退	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	3 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
緊張性頭痛	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

116



表 12. 2. 3-1 重症度別有害事象要約(1) 続き ; 単回投与・ステップ4

System Organ Class Preferred Term	ステップ4: PYRNA 0.66 g/kg N=6			ステップ4: 対照薬 N=2		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	一つ以上有害事象を認めた被験者数	6 (100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (50.0%)	0 ( 0.0%)
胃腸障害	6 (100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
腹痛	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
下痢	6 (100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
硬便	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
嘔吐	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
消化管運動過剰	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
異常感	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
倦怠感	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
臨床検査	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
血中ブドウ糖増加	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
血中尿酸増加	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
代謝および栄養障害	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
食欲減退	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
神経系障害	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
頭痛	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
感覚鈍麻	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
緊張性頭痛	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
皮膚および皮下組織障害	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
発疹	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)

表 12. 2. 3-2 重症度別有害事象要約(2) ; 食事の影響の評価パート

System Organ Class Preferred Term	空腹時投与 N=6			食後投与 N=6		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	一つ以上有害事象を認めた被験者数	3 (50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	4 (66.7%)	0 ( 0.0%)
胃腸障害	3 (50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 (50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
下痢	3 (50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
消化管運動過剰	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 (33.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
臨床検査	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
血中ビリルビン増加	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
尿中ケトン体陽性	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)

表 12.2.3-3 重症度別有害事象要約(3) ; 反復投与パート・ステップ1

System Organ Class	ステップ1: 対照薬			ステップ1: PYRNA 0.5g/kg/day			ステップ1: PYRNA 1.0g/kg/day		
	N=3			N=6			N=6		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
一つ以上有害事象を認めた被験者数	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下痢	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
硬便	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化管運動過剰	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

119

System Organ Class	ステップ1: 対照薬			ステップ1: PYRNA 0.5g/kg/day			ステップ1: PYRNA 1.0g/kg/day		
	N=3			N=6			N=6		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ヘモグロビン減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

120

表 12. 2. 3-3 重症度別有害事象要約(3) 続き ; 反復投与パート・ステップ 2

System Organ Class	ステップ 2: PYRNA 2.0g/kg/day		
	N=6		
Preferred Term	軽度	中等度	重度
一つ以上有害事象を認めた被験者数	6 (100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
眼障害	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
眼瞼浮腫	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
胃腸障害	6 (100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
下痢	6 (100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
硬便	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
悪心	6 (100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
嘔吐	4 (66.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
消化管運動過剰	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
倦怠感	2 (33.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
末梢性浮腫	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
発熱	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
臨床検査	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
ヘモグロビン減少	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
神経系障害	3 (50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
頭痛	3 (50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
感覚鈍麻	2 (33.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)

121

表 12. 2. 3-4 因果関係別有害事象要約(1) ; 単回投与パート ; ステップ 1 及びステップ 2

System Organ Class	ステップ 1: PYRNA 0.08 g/kg		ステップ 1: 対照薬		ステップ 2: PYRNA 0.17 g/kg		ステップ 2: 対照薬	
	N=6		N=2		N=6		N=2	
Preferred Term	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり
一つ以上有害事象を認めた被験者数	1 (16.7%)	4 (66.7%)	0 ( 0.0%)	1 (50.0%)	0 ( 0.0%)	2 (33.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
胃腸障害	0 ( 0.0%)	3 (50.0%)	0 ( 0.0%)	1 (50.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
腹痛	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
下痢	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	1 (50.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
硬便	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
嘔吐	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
消化管運動過剰	0 ( 0.0%)	3 (50.0%)	0 ( 0.0%)	1 (50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
異常感	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
倦怠感	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
臨床検査	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
血中ブドウ糖増加	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)

122

System Organ Class	ステップ1: PYRNA 0.08 g/kg		ステップ1: 対照薬		ステップ2: PYRNA 0.17 g/kg		ステップ2: 対照薬	
	N=6		N=2		N=6		N=2	
Preferred Term	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり
血中尿酸増加	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
代謝および栄養障害	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
食欲減退	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
神経系障害	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
頭痛	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
感覚鈍麻	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
緊張性頭痛	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
皮膚および皮下組織障害	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
発疹	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)

123

表 12. 2. 3-4 因果関係別有害事象要約(1) 続き；単回投与・ステップ3及びステップ4

System Organ Class	ステップ3: PYRNA 0.33 g/kg		ステップ3 対照薬		ステップ4: PYRNA 0.66 g/kg		ステップ4: 対照薬	
	N=6		N=2		N=6		N=2	
Preferred Term	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり
一つ以上有害事象を認めた被験者数	0 ( 0.0%)	6 ( 100.0%)	1 ( 50.0%)	1 ( 50.0%)	0 ( 0.0%)	6 ( 100.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 50.0%)
胃腸障害	0 ( 0.0%)	6 ( 100.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 50.0%)	0 ( 0.0%)	6 ( 100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
腹痛	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
下痢	0 ( 0.0%)	5 ( 83.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	6 ( 100.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
硬便	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
嘔吐	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
消化管運動過剰	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	1 ( 50.0%)
異常感	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 50.0%)
倦怠感	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
臨床検査	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
血中ブドウ糖増加	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
血中尿酸増加	0	0	1	0	0	0	0	0

124

System Organ Class	ステップ3: PYRNA 0.33 g/kg		ステップ3 対照薬		ステップ4: PYRNA 0.66 g/kg		ステップ4: 対照薬	
	N=6		N=2		N=6		N=2	
Preferred Term	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり
	( 0.0%)	( 0.0%)	( 50.0%)	( 0.0%)	( 0.0%)	( 0.0%)	( 0.0%)	( 0.0%)
代謝および栄養障害	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
食欲減退	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
神経系障害	0 ( 0.0%)	3 (50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
頭痛	0 ( 0.0%)	2 (33.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
感覚鈍麻	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
緊張性頭痛	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
皮膚および皮下組織障害	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
発疹	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)

125

表 12. 2. 3-5 因果関係別有害事象要約(2) ; 食事の影響パート

System Organ Class	空腹時投与		食後投与	
	N=6		N=6	
Preferred Term	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり
一つ以上有害事象を認めた被験者数	0 ( 0.0%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)
胃腸障害	0 ( 0.0%)	3 (50.0%)	0 ( 0.0%)	3 (50.0%)
下痢	0 ( 0.0%)	3 (50.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)
消化管運動過剰	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 (33.3%)
臨床検査	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)
血中ビリルビン増加	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)
尿中ケトン体陽性	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)

126

表 12.2.3-6 因果関係別有害事象要約(3) ; 反復投与パート

System Organ Class	ステップ1: 対照薬		ステップ1: PYRNA 0.5g/kg/day		ステップ1: PYRNA 1.0g/kg/day		ステップ2: PYRNA 2.0g/kg/day	
	N=3		N=6		N=6		N=6	
Preferred Term	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり
一つ以上有害事象を認めた被験者数	0 ( 0.0%)	1 ( 33.3%)	0 ( 0.0%)	2 ( 33.3%)	0 ( 0.0%)	6 (100.0%)	0 ( 0.0%)	6 (100.0%)
眼障害	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 33.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
眼瞼浮腫	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 33.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
胃腸障害	0 ( 0.0%)	1 ( 33.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	6 (100.0%)	0 ( 0.0%)	6 (100.0%)
下痢	0 ( 0.0%)	1 ( 33.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	6 (100.0%)	0 ( 0.0%)	6 (100.0%)
硬便	0 ( 0.0%)	1 ( 33.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
悪心	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	6 (100.0%)
嘔吐	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	4 ( 66.7%)
消化管運動過剰	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	3 ( 50.0%)
倦怠感	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 33.3%)
末梢性浮腫	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)

127

System Organ Class	ステップ1: 対照薬		ステップ1: PYRNA 0.5g/kg/day		ステップ1: PYRNA 1.0g/kg/day		ステップ2: PYRNA 2.0g/kg/day	
	N=3		N=6		N=6		N=6	
Preferred Term	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり
発熱	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)
臨床検査	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
ヘモグロビン減少	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 16.7%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
神経系障害	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 ( 50.0%)
頭痛	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 ( 50.0%)
感覚鈍麻	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 33.3%)

12.2.4. 被験者ごとの有害事象の一覧表

付録16.2.7. 被験者ごとの有害事象一覧に記載するものは該当なし。

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**

**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**

本治験において死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は無かった。

表 12.2.3-7 重篤な有害事象一覧(1)；単回投与パート

投与パート	被験者番号	投与量	System Organ Class/ Preferred Term/ Event	発現日	転帰日	程度	処置	転帰	因果関係
該当症例なし									

表 12.2.3-8 重篤な有害事象一覧(2)；食事の影響の評価パート

投与パート	被験者番号	投与量	System Organ Class/ Preferred Term/ Event	発現日	転帰日	程度	処置	転帰	因果関係
該当症例なし									

表 12.2.3-9 重篤な有害事象一覧(3)；反復投与パート

投与パート	被験者番号	投与量	System Organ Class/ Preferred Term/ Event	発現日	転帰日	程度	処置	転帰	因果関係
該当症例なし									

**12.3.1.1. 死亡**

本治験において死亡例は無かった。

**12.3.1.2. その他の重篤な有害事象**

本治験においてその他の重篤な有害事象は認められなかった。

**12.3.1.3. 他の重要な有害事象**

本治験においてその他の重要な有害事象は認められなかった。

**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**

本治験において死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

**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**

本治験において死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

## 12.4. 臨床検査値の評価

本治験において発現した臨床検査値異常は、全て軽微な変動であり臨床上意義がないものと判断された。

臨床検査値一覧として付録 16.2.6. 臨床検査値一覧に記載すべきデータの該当なし。

### 12.4.1. 被験者ごとの個々の臨床検査値異常値の一覧表

被験者ごとの個々の臨床検査異常値一覧として付録 16.2.7. 臨床検査値異常変動一覧に記載すべき該当なし。

### 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

単回投与パートの臨床検査値の要約(1)を表 12.4.2-1、食事の影響の評価パートの臨床検査値の要約(2)を表 12.4.2-2、反復投与パートの臨床検査値の要約(3)を表 12.4.2-3 に示した。

解析方法としては、各パートで検査項目の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、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、単回投与パートの臨床検査値の散布図(1)を図 12.4.2-1、食事の影響の評価パートの臨床検査値の散布図(2)を図 12.4.2-2、反復投与パートの臨床検査値の散布図(3)を図 12.4.2-3 に示した。

さらに、臨床検査値の尿検査定性値については、Day-1 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、単回投与パートの臨床検査値（定性値）のシフトテーブル(1)を表 12.4.2-4、食事の影響の評価パートの臨床検査値のシフトテーブル(2)を表 12.4.2-5、反復投与パートの臨床検査値のシフトテーブル(3)を表 12.4.2-6 に示した。

その結果、計量した臨床検査値である血液学検査（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、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、 $\gamma$ -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））の 35 項目全てにおいて、統計学上有意な変動、あるいは特記すべき変化ならびに臨床的に重要な変動は認められなかった。

また、反復投与パートにおいては、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として、体重（Day-1 に対する割合）の推移として図 12.5-4 に示した。さらに、12 誘導心電図正異のシフトテーブルを図 12.5-4～図 12.5-6 に示し、12 誘導心電図の要約(1)(2)(3)を図 12.5-7～図 12.5-9、心エコーの要約を図 12.5-10 に示した。その結果、臨床に特に問題となる変動は認められなかった。

表 12.4.2-1 臨床検査値の要約(1)：単回投与パート

検査項目 (単位)	ステックアップ	投与群	Day	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Skewness	Kurtosis	
赤血球数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	ステックアップ1	PYRNA 0.08g/kg	ステリ-モノゾ	Day-1	6	510.8	22.1	474	496.0	518.5	525.0	533	-1.0	0.2
			Day-1	6	496.7	31.3	459	461.0	504.5	511.0	540	-0.1	-1.0	
			Day1	6	489.8	27.0	447	470.0	495.5	512.0	519	-0.8	-0.3	
			Day2	6	494.2	22.3	459	488.0	494.0	502.0	528	-0.1	1.8	
			Day7	6	493.0	44.2	432	450.0	501.0	528.0	546	-0.4	-1.3	
			Day1	2	509.5	12.0	501	501.0	509.5	518.0	518			
			Day-1	2	475.5	16.3	464	464.0	475.5	487.0	487			
			Day1	2	483.0	8.5	477	477.0	483.0	489.0	489			
			Day2	2	467.5	9.2	461	461.0	467.5	474.0	474			
			Day7	2	474.5	27.6	455	455.0	474.5	494.0	494			
			Day1	6	509.8	47.0	429	495.0	515.5	536.0	568	-0.9	1.6	
			Day-1	6	487.8	18.9	462	471.0	492.0	503.0	507	-0.4	-2.1	
			Day1	6	479.2	18.1	450	475.0	478.0	489.0	505	-0.3	1.4	
			Day2	6	491.0	24.1	453	482.0	489.0	513.0	520	-0.4	0.0	
Day7	6	501.3	24.8	458	494.0	506.5	510.0	533	-1.0	2.2				
赤血球数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	ステックアップ3	PYRNA 0.33g/kg	ステリ-モノゾ	Day-1	6	514.7	17.5	488	504.0	516.5	524.0	539	-0.3	0.3
			Day-1	6	486.2	33.0	433	467.0	490.5	509.0	527	-0.6	0.3	
			Day1	6	494.5	24.6	469	475.0	487.5	523.0	525	0.5	-2.1	
			Day2	2	497.0	25.5	479	479.0	497.0	515.0	515			
			Day7	2	522.0	7.1	517	517.0	522.0	527.0	527			
			Day1	2	480.5	21.9	465	465.0	480.5	496.0	496			
			Day1	2	481.5	19.1	468	468.0	481.5	495.0	495			
赤血球数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	ステックアップ3	PYRNA 0.33g/kg	ステリ-モノゾ	Day-1	6	514.7	17.5	488	504.0	516.5	524.0	539	-0.3	0.3
			Day-1	6	486.2	33.0	433	467.0	490.5	509.0	527	-0.6	0.3	
			Day1	6	494.5	24.6	469	475.0	487.5	523.0	525	0.5	-2.1	
			Day2	2	497.0	25.5	479	479.0	497.0	515.0	515			
			Day7	2	522.0	7.1	517	517.0	522.0	527.0	527			
			Day1	2	480.5	21.9	465	465.0	480.5	496.0	496			
			Day1	2	481.5	19.1	468	468.0	481.5	495.0	495			



検査項目 (単位)	ステップ	投与群	Day	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Skewness	Kurtosis
			Day2	6	480.8	16.2	461	465.0	483.0	495.0	498	-0.2	-2.6
			Day7	6	499.2	12.1	481	491.0	501.0	505.0	516	-0.3	0.2
		対照薬	スクリーニング	2	509.5	10.6	502	502.0	509.5	517.0	517		
			Day-1	2	498.0	41.0	469	469.0	498.0	527.0	527		
			Day1	2	506.5	26.2	488	488.0	506.5	525.0	525		
			Day2	2	509.0	36.8	483	483.0	509.0	535.0	535		
			Day7	2	495.0	38.2	468	468.0	495.0	522.0	522		
	ステップ4	PYRNA 0.66g/kg	スクリーニング	6	508.3	16.1	491	498.0	502.5	527.0	529	0.6	-1.9
			Day-1	6	496.8	24.5	460	475.0	505.5	510.0	525	-0.7	-0.9
			Day1	6	494.0	25.7	468	468.0	489.5	522.0	527	0.4	-1.9
			Day2	6	478.8	29.8	433	453.0	487.5	504.0	508	-0.8	-0.9
			Day7	6	495.3	21.5	473	475.0	494.5	512.0	523	0.2	-2.5
		対照薬	スクリーニング	2	490.0	53.7	452	452.0	490.0	528.0	528		
			Day-1	2	480.0	25.5	462	462.0	480.0	498.0	498		
			Day1	2	465.5	57.3	425	425.0	465.5	506.0	506		
			Day2	2	473.0	15.6	462	462.0	473.0	484.0	484		
			Day7	2	478.5	26.2	460	460.0	478.5	497.0	497		
白血球数 ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	ステップ1	PYRNA 0.08g/kg	スクリーニング	6	59.0	8.6	42	59.0	61.5	65.0	65	-2.1	4.5
			Day-1	6	66.0	18.0	43	45.0	72.0	76.0	88	-0.5	-1.5
			Day1	6	53.8	10.8	35	48.0	57.0	63.0	63	-1.2	1.0
			Day2	6	53.7	11.1	38	44.0	55.0	63.0	67	-0.3	-1.2
			Day7	6	58.2	14.5	39	49.0	56.0	70.0	79	0.3	-0.7
		対照薬	スクリーニング	2	67.0	11.3	59	59.0	67.0	75.0	75		
			Day-1	2	47.5	4.9	44	44.0	47.5	51.0	51		
			Day1	2	44.0	5.7	40	40.0	44.0	48.0	48		
			Day2	2	39.0	11.3	31	31.0	39.0	47.0	47		

133

検査項目 (単位)	ステップ	投与群	Day	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Skewness	Kurtosis
			Day7	2	48.0	4.2	45	45.0	48.0	51.0	51		
	ステップ2	PYRNA 0.17g/kg	スクリーニング	6	58.2	13.7	39	44.0	63.0	70.0	70	-0.6	-1.9
			Day-1	6	51.8	6.4	43	51.0	51.0	52.0	63	0.8	2.8
			Day1	6	54.5	6.0	47	48.0	55.5	59.0	62	-0.2	-1.7
			Day2	6	51.0	6.8	40	48.0	51.0	57.0	59	-0.6	0.3
			Day7	6	57.0	9.8	43	48.0	60.0	64.0	67	-0.6	-1.6
		対照薬	スクリーニング	2	71.0	21.2	56	56.0	71.0	86.0	86		
			Day-1	2	50.0	4.2	47	47.0	50.0	53.0	53		
			Day1	2	57.0	5.7	53	53.0	57.0	61.0	61		
			Day2	2	54.0	5.7	50	50.0	54.0	58.0	58		
			Day7	2	66.5	13.4	57	57.0	66.5	76.0	76		
白血球数 ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	ステップ3	PYRNA 0.33g/kg	スクリーニング	6	57.0	11.9	44	45.0	57.5	62.0	76	0.5	0.0
			Day-1	6	54.7	12.3	43	46.0	50.0	64.0	75	1.1	0.0
			Day1	6	63.8	26.0	38	46.0	56.0	79.0	108	1.1	0.5
			Day2	6	52.7	15.5	37	42.0	47.0	66.0	77	0.9	-0.7
			Day7	6	57.2	17.7	35	41.0	57.0	74.0	79	0.0	-1.8
		対照薬	スクリーニング	2	57.5	10.6	50	50.0	57.5	65.0	65		
			Day-1	2	80.0	24.0	63	63.0	80.0	97.0	97		
			Day1	2	61.5	2.1	60	60.0	61.5	63.0	63		
			Day2	2	63.5	7.8	58	58.0	63.5	69.0	69		
			Day7	2	70.5	0.7	70	70.0	70.5	71.0	71		
	ステップ4	PYRNA 0.66g/kg	スクリーニング	6	61.8	21.3	40	42.0	61.0	70.0	97	0.8	0.3
			Day-1	6	68.5	25.1	55	55.0	58.0	66.0	119	2.3	5.4
			Day1	6	59.0	19.2	38	46.0	52.5	79.0	86	0.7	-1.5
			Day2	6	56.3	15.8	44	46.0	51.0	60.0	86	1.7	3.0

134

検査項目 (単位)	ステップ	投与群	Day	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Skewness	Kurtosis
			Day7	6	57.8	24.9	38	39.0	48.0	72.0	102	1.4	1.3
		対照薬	スクリーニング	2	44.5	7.8	39	39.0	44.5	50.0	50		
			Day-1	2	67.0	29.7	46	46.0	67.0	88.0	88		
			Day1	2	40.5	0.7	40	40.0	40.5	41.0	41		
			Day2	2	41.0	2.8	39	39.0	41.0	43.0	43		
			Day7	2	40.0	5.7	36	36.0	40.0	44.0	44		
ヘモグロビン (g/dL)	ステップ1	PYRNA 0.08g/kg	スクリーニング	6	15.22	0.99	14.2	14.50	14.95	15.90	16.8	0.81	-0.45
			Day-1	6	14.68	1.05	13.1	14.10	14.80	15.30	16.0	-0.38	-0.60
			Day1	6	14.48	0.75	13.5	13.90	14.50	15.00	15.5	0.03	-1.28
			Day2	6	14.80	0.68	14.2	14.20	14.70	15.30	15.7	0.26	-2.50
			Day7	6	14.73	1.22	13.1	13.30	15.25	15.60	15.9	-0.78	-1.80
		対照薬	スクリーニング	2	15.05	0.07	15.0	15.00	15.05	15.10	15.1		
			Day-1	2	13.90	0.14	13.8	13.80	13.90	14.00	14.0		
			Day1	2	14.15	0.35	13.9	13.90	14.15	14.40	14.4		
			Day2	2	13.85	0.78	13.3	13.30	13.85	14.40	14.4		
			Day7	2	14.00	0.42	13.7	13.70	14.00	14.30	14.3		
	ステップ2	PYRNA 0.17g/kg	スクリーニング	6	14.78	1.43	13.2	13.90	14.25	16.30	16.8	0.68	-1.44
			Day-1	6	14.05	0.80	12.9	13.30	14.25	14.60	15.0	-0.51	-1.19
			Day1	6	13.88	0.65	13.0	13.40	13.95	14.10	14.9	0.29	0.58
			Day2	6	14.20	0.85	12.9	13.90	14.15	14.70	15.4	-0.19	0.52
			Day7	6	14.57	0.76	13.6	14.20	14.55	14.60	15.9	0.99	2.46
		対照薬	スクリーニング	2	15.40	0.99	14.7	14.70	15.40	16.10	16.1		
			Day-1	2	13.85	0.49	13.5	13.50	13.85	14.20	14.2		
			Day1	2	13.90	0.28	13.7	13.70	13.90	14.10	14.1		
			Day2	2	14.50	0.71	14.0	14.00	14.50	15.00	15.0		
			Day7	2	15.35	0.49	15.0	15.00	15.35	15.70	15.7		

135

検査項目 (単位)	ステップ	投与群	Day	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Skewness	Kurtosis
ヘモグロビン (g/dL)	ステップ3	PYRNA 0.33g/kg	スクリーニング	6	15.37	0.90	14.3	14.60	15.35	16.00	16.6	0.18	-1.78
			Day-1	6	14.38	0.79	13.0	14.30	14.40	14.80	15.4	-0.92	2.26
			Day1	6	14.73	0.68	13.9	14.30	14.60	15.20	15.8	0.62	-0.05
			Day2	6	14.30	0.72	13.5	13.60	14.30	14.90	15.2	0.07	-2.46
			Day7	6	14.80	0.63	14.1	14.10	14.85	15.40	15.5	-0.13	-2.33
		対照薬	スクリーニング	2	15.25	0.07	15.2	15.20	15.25	15.30	15.3		
			Day-1	2	15.05	1.06	14.3	14.30	15.05	15.80	15.8		
			Day1	2	15.30	0.71	14.8	14.80	15.30	15.80	15.8		
			Day2	2	15.45	1.06	14.7	14.70	15.45	16.20	16.2		
			Day7	2	14.90	1.13	14.1	14.10	14.90	15.70	15.7		
	ステップ4	PYRNA 0.66g/kg	スクリーニング	6	15.45	0.60	14.9	15.10	15.20	15.80	16.5	1.32	1.10
			Day-1	6	14.90	0.87	13.8	14.50	14.80	15.10	16.4	0.90	1.87
			Day1	6	14.88	0.81	14.2	14.30	14.55	15.50	16.2	1.02	-0.35
			Day2	6	14.43	0.89	13.2	13.80	14.50	14.80	15.8	0.20	0.52
			Day7	6	15.07	0.64	14.5	14.50	14.90	15.60	16.0	0.58	-1.62
		対照薬	スクリーニング	2	15.00	0.99	14.3	14.30	15.00	15.70	15.7		
			Day-1	2	14.65	0.07	14.6	14.60	14.65	14.70	14.7		
			Day1	2	14.20	1.13	13.4	13.40	14.20	15.00	15.0		
			Day2	2	14.45	0.35	14.2	14.20	14.45	14.70	14.7		
			Day7	2	14.50	0.14	14.4	14.40	14.50	14.60	14.6		
ヘマトクリット値 (%)	ステップ1	PYRNA 0.08g/kg	スクリーニング	6	44.90	2.34	42.6	43.30	44.00	47.00	48.5	0.86	-0.96
			Day-1	6	43.70	2.74	39.1	42.60	44.15	45.40	46.8	-0.89	0.67
			Day1	6	43.00	2.06	40.0	41.20	43.40	44.50	45.5	-0.47	-0.93
			Day2	6	43.83	1.46	42.1	42.70	43.75	45.00	45.7	0.10	-2.23
			Day7	6	43.45	3.47	38.6	39.60	44.90	46.20	46.5	-0.81	-1.73

136

検査項目 (単位)	ステップ	投与群	Day	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Skewness	Kurtosis
		対照薬	スクリーニング	2	44.80	0.57	44.4	44.40	44.80	45.20	45.2		
			Day-1	2	41.55	0.35	41.3	41.30	41.55	41.80	41.8		
			Day1	2	42.25	0.49	41.9	41.90	42.25	42.60	42.6		
			Day2	2	41.25	2.05	39.8	39.80	41.25	42.70	42.7		
			Day7	2	41.65	0.92	41.0	41.00	41.65	42.30	42.3		
	ステップ2	PYRNA 0.17g/kg	スクリーニング	6	44.08	3.40	39.9	42.50	42.90	47.20	49.1	0.58	-0.76
			Day-1	6	42.50	2.08	39.2	40.90	43.05	44.10	44.7	-0.83	-0.40
			Day1	6	41.47	1.75	39.4	39.60	41.80	42.10	44.1	0.18	-0.38
			Day2	6	42.52	1.97	39.7	41.20	42.50	44.20	45.0	-0.18	-1.02
			Day7	6	43.63	1.82	41.4	42.60	43.50	44.00	46.8	0.97	1.82
		対照薬	スクリーニング	2	45.75	2.47	44.0	44.00	45.75	47.50	47.5		
			Day-1	2	42.50	0.42	42.2	42.20	42.50	42.80	42.8		
			Day1	2	42.10	0.57	41.7	41.70	42.10	42.50	42.5		
			Day2	2	43.70	1.27	42.8	42.80	43.70	44.60	44.6		
			Day7	2	46.00	1.84	44.7	44.70	46.00	47.30	47.3		
ヘマトクリット値 (%)	ステップ3	PYRNA 0.33g/kg	スクリーニング	6	45.78	1.92	43.8	44.30	45.30	47.30	48.7	0.66	-1.08
			Day-1	6	43.27	2.04	39.4	43.30	43.60	44.30	45.4	-1.66	3.66
			Day1	6	43.88	1.63	41.9	43.00	43.50	44.90	46.5	0.70	0.21
			Day2	6	43.08	2.23	40.8	40.90	42.80	44.70	46.5	0.57	-0.80
			Day7	6	44.63	1.63	42.8	43.20	44.35	46.20	46.9	0.43	-1.49
		対照薬	スクリーニング	2	44.25	0.49	43.9	43.90	44.25	44.60	44.6		
			Day-1	2	43.40	3.54	40.9	40.90	43.40	45.90	45.9		
			Day1	2	44.10	2.12	42.6	42.60	44.10	45.60	45.6		
			Day2	2	44.60	3.54	42.1	42.10	44.60	47.10	47.1		
			Day7	2	43.70	2.55	41.9	41.90	43.70	45.50	45.5		
	ステップ4	PYRNA	スクリーニング	6	45.28	2.08	43.2	43.60	44.70	46.90	48.6	0.87	-0.45

137

検査項目 (単位)	ステップ	投与群	Day	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Skewness	Kurtosis
		0.66g/kg											
			Day-1	6	44.63	2.69	41.0	42.90	44.70	45.50	49.0	0.48	1.12
			Day1	6	44.00	2.46	41.5	42.00	43.35	45.80	48.0	0.92	-0.13
			Day2	6	42.95	2.80	39.0	40.40	43.55	44.70	46.5	-0.36	-1.03
			Day7	6	44.45	2.14	42.3	42.30	44.40	46.50	46.8	0.03	-2.96
		対照薬	スクリーニング	2	44.05	3.32	41.7	41.70	44.05	46.40	46.4		
			Day-1	2	43.55	0.21	43.4	43.40	43.55	43.70	43.7		
			Day1	2	42.15	3.46	39.7	39.70	42.15	44.60	44.6		
			Day2	2	43.00	0.57	42.6	42.60	43.00	43.40	43.4		
			Day7	2	43.45	0.21	43.3	43.30	43.45	43.60	43.6		
血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	ステップ1	PYRNA 0.08g/kg	スクリーニング	6	24.33	3.79	19.9	20.60	24.15	28.30	28.9	0.10	-1.95
			Day-1	6	24.33	4.45	19.0	20.30	24.25	27.00	31.2	0.43	-0.30
			Day1	6	23.08	4.33	17.2	19.00	23.65	26.30	28.7	-0.22	-1.13
			Day2	6	22.95	3.80	18.0	19.80	23.15	24.80	28.8	0.30	0.07
			Day7	6	24.32	4.20	18.6	22.00	24.30	25.40	31.3	0.58	1.55
		対照薬	スクリーニング	2	24.45	5.44	20.6	20.60	24.45	28.30	28.3		
			Day-1	2	24.55	5.02	21.0	21.00	24.55	28.10	28.1		
			Day1	2	23.20	4.95	19.7	19.70	23.20	26.70	26.7		
			Day2	2	22.40	2.83	20.4	20.40	22.40	24.40	24.4		
			Day7	2	23.20	3.96	20.4	20.40	23.20	26.00	26.0		
	ステップ2	PYRNA 0.17g/kg	スクリーニング	6	27.33	5.27	23.1	23.10	25.25	31.70	35.6	0.89	-0.87
			Day-1	6	25.02	2.85	22.0	23.40	24.50	25.40	30.3	1.50	3.03
			Day1	6	23.50	2.32	21.2	21.80	23.15	24.00	27.7	1.35	2.16
			Day2	6	23.08	2.28	20.1	22.00	22.85	23.70	27.0	0.82	1.92
			Day7	6	25.93	3.37	22.7	23.20	25.25	27.40	31.8	1.15	1.11
		対照薬	スクリーニング	2	27.75	10.11	20.6	20.60	27.75	34.90	34.9		

138

検査項目 (単位)	ステップ	投与群	Day	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Skewness	Kurtosis
			Day-1	2	25.15	7.00	20.2	20.20	25.15	30.10	30.1		
			Day1	2	23.55	6.58	18.9	18.90	23.55	28.20	28.2		
			Day2	2	25.20	6.93	20.3	20.30	25.20	30.10	30.1		
			Day7	2	26.00	7.21	20.9	20.90	26.00	31.10	31.1		
血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	ステップ3	PYRNA 0.33g/kg	スクリーニング	6	23.07	3.92	17.8	19.60	23.65	25.20	28.5	-0.07	-0.86
			Day-1	6	23.83	4.93	16.2	20.50	24.55	28.30	28.9	-0.63	-0.79
			Day1	6	22.32	4.76	16.2	17.50	22.90	27.10	27.3	-0.27	-2.04
			Day2	6	22.02	5.05	15.9	16.30	22.65	26.60	28.0	-0.24	-1.76
			Day7	6	25.07	5.59	18.7	19.00	25.55	28.50	33.1	0.14	-1.02
		対照薬	スクリーニング	2	23.30	3.11	21.1	21.10	23.30	25.50	25.5		
			Day-1	2	24.25	4.31	21.2	21.20	24.25	27.30	27.3		
			Day1	2	23.10	3.39	20.7	20.70	23.10	25.50	25.5		
			Day2	2	22.40	3.82	19.7	19.70	22.40	25.10	25.1		
			Day7	2	25.20	3.54	22.7	22.70	25.20	27.70	27.7		
	ステップ4	PYRNA 0.66g/kg	スクリーニング	6	22.55	4.96	16.7	18.80	22.15	26.30	29.2	0.18	-2.01
			Day-1	6	22.87	5.42	17.8	17.90	22.10	26.50	30.8	0.47	-1.66
			Day1	6	20.82	5.19	15.6	16.00	20.25	24.80	28.0	0.33	-2.05
			Day2	6	20.67	5.50	14.9	15.90	20.05	24.40	28.7	0.43	-1.56
			Day7	6	22.42	5.98	15.6	17.60	22.25	26.40	30.4	0.18	-2.18
		対照薬	スクリーニング	2	22.15	0.49	21.8	21.80	22.15	22.50	22.5		
			Day-1	2	23.70	0.85	23.1	23.10	23.70	24.30	24.3		
			Day1	2	21.75	1.06	21.0	21.00	21.75	22.50	22.5		
			Day2	2	21.25	1.20	20.4	20.40	21.25	22.10	22.1		
			Day7	2	22.70	1.13	21.9	21.90	22.70	23.50	23.5		
白血球分画(好中球)	ステップ1	PYRNA 0.08g/kg	スクリーニング	6	56.32	7.65	49.6	49.90	55.45	56.90	70.6	1.57	3.01

139

検査項目 (単位)	ステップ	投与群	Day	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Skewness	Kurtosis
(%)			Day-1	6	61.95	8.87	54.7	55.50	58.45	67.20	77.4	1.29	0.90
			Day1	6	54.15	7.81	45.8	50.80	51.45	57.10	68.3	1.38	2.27
			Day2	6	56.82	7.29	49.5	54.20	55.00	56.30	70.9	1.84	4.23
			Day7	6	54.40	12.13	43.3	44.10	51.60	60.60	75.2	1.11	0.75
		対照薬	スクリーニング	2	56.45	13.36	47.0	47.00	56.45	65.90	65.9		
			Day-1	2	53.75	5.02	50.2	50.20	53.75	57.30	57.3		
			Day1	2	54.25	15.49	43.3	43.30	54.25	65.20	65.2		
			Day2	2	55.05	2.90	53.0	53.00	55.05	57.10	57.1		
			Day7	2	54.90	14.57	44.6	44.60	54.90	65.20	65.2		
	ステップ2	PYRNA 0.17g/kg	スクリーニング	6	55.97	11.77	39.3	47.70	57.50	60.20	73.6	0.08	0.29
			Day-1	6	50.70	8.47	36.9	44.90	52.70	57.20	59.8	-0.87	0.02
			Day1	6	48.55	10.79	33.4	42.30	48.95	55.50	62.2	-0.18	-1.37
			Day2	6	52.92	9.21	39.9	45.00	54.80	59.80	63.2	-0.42	-1.65
			Day7	6	54.27	10.68	41.9	45.20	52.60	63.30	70.0	0.49	-0.98
		対照薬	スクリーニング	2	57.30	4.53	54.1	54.10	57.30	60.50	60.5		
			Day-1	2	50.70	0.57	50.3	50.30	50.70	51.10	51.1		
			Day1	2	53.90	5.52	50.0	50.00	53.90	57.80	57.8		
			Day2	2	55.95	7.57	50.6	50.60	55.95	61.30	61.3		
			Day7	2	60.70	5.94	56.5	56.50	60.70	64.90	64.9		
白血球分画(好中球)	ステップ3	PYRNA 0.33g/kg	スクリーニング	6	57.08	9.18	46.9	48.30	56.55	63.30	70.9	0.44	-0.85
(%)			Day-1	6	57.00	7.03	46.9	51.80	57.05	63.70	65.5	-0.22	-0.98
			Day1	6	59.05	14.24	46.4	49.50	52.90	70.10	82.5	1.10	-0.17
			Day2	6	60.13	6.33	52.1	56.40	58.70	67.40	67.5	0.19	-1.76
			Day7	6	56.92	7.29	48.7	48.80	57.70	61.00	67.6	0.15	-0.75
		対照薬	スクリーニング	2	51.00	13.01	41.8	41.80	51.00	60.20	60.2		
			Day-1	2	59.85	1.34	58.9	58.90	59.85	60.80	60.8		

140