

ピルビン酸ナトリウムの非臨床試験の一部として、株式会社新日本科学 安全性研究所及び薬物代謝分析センターにおいて以下の試験を実施し、結果を得た。

#### ・安全性薬理試験

*in vitro* 心血管系試験として human ether-a-go-go-related gene (hERG) 導入 Chinese hamster ovary (CHO) 細胞のカリウム電流 (hERG 電流) に対する影響を調べる安全性薬理試験、ラットにおける呼吸系に対する影響を調べる安全性薬理試験、覚醒下のイヌを用いて心血管系に対する影響を調べる安全性薬理試験を行った。中枢神経系に対する影響についてはラットにおける 4 週間反復投与毒性試験の中で評価を行った。

呼吸系に対して、6250 mg/kg の投与で一過性の 1 回換気量の増加が認められた。その他、特記すべき影響は見られず、臨床的に問題となる影響は認められなかった。

#### ・薬物動態試験

ラットにピルビン酸ナトリウムを単回経口投与したときの動態は 10~1000 mg/kg の用量で線形性を示した。ピルビン酸ナトリウムは速やかに吸収され、主に炭酸ガスとして呼気中に排泄された。残りのピルビン酸ナトリウムは尿中に未変化体として排泄され、一部は脳及び脊髄を除いた組織内に広く取り込まれた。

ピルビン酸ナトリウムの血漿蛋白への結合率は 3.38% 以下であった。

ピルビン酸ナトリウムは CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 への阻害作用は見られなかった。

#### ・毒性試験

##### 単回投与毒性試験：

SD ラット [CrI:CD(SD)] 及びイヌ (ビーグル) において、ピルビン酸ナトリウムの急性毒性を評価した結果、いずれの動物種においても死亡はみられず、一般状態の変化もみられなかった。このことから、ラット及びイヌにおける概略の致死量は 6250 mg/kg を上回る量と判断した。

##### 反復投与毒性試験：

SD ラット [CrI:CD(SD)] にピルビン酸ナトリウムの 0 (注射用水)、1000、2500 及び 6250 mg/kg/日を 2、4 または 13 週間反復経口投与した試験では、一般状態、一般症状及び行動、眼検査及び血液学的検査ではピルビン酸ナトリウム投与の影響と考えられる所見はいずれの群にもみられなかった。体重、摂餌量、尿検査、血液生化学的検査及び器官重量において種々の変化が散見されたが、被験物質の大量投与または被験物質投与により引き起こされた飲水量及び尿量の増加に伴い発生した二次的变化であると判断した。剖検及び病理組織学的検査において、胃局所の変化がみられたが、被験物質の刺激性による変化あるいは刺激に対する反応性の変化であると考えられた。この変化は投与期間の延長によって、わずかながら増強する傾向が

みられた。いずれの検査においても全身性の変化はみられなかった。また、投与期間中にみられた変化は、4週間の休薬により回復するか回復傾向がみられた。

イヌにピルビン酸ナトリウムの0（注射用水）、1000、2500及び6250 mg/kg/日を2または4週間反復経口投与した試験では、一般状態、体重、摂餌量、眼検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量では、ピルビン酸ナトリウム投与の影響と考えられる所見はいずれの群にもみられなかった。尿検査及び血液生化学的検査では、被験物質投与各群でナトリウムの高値が散見されたが、ナトリウム塩である被験物質の大量投与による変化であると考えられ、毒性学的な意義は少ないと判断した。剖検及び病理組織学的検査では、胃または十二指腸、空腸、回腸での変化がみられたが、被験物質の刺激性による変化あるいは刺激に対する反応性の変化であると考えられた。また、投与期間中にみられた変化は、4週間の休薬により回復すると考えられた。

TKパラメータでは、ラット及びイヌにおいて $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ は雌雄共に投与量の増加に伴い増加する傾向がみられたが、用量比より小さな増加であり、雌雄差はみられなかった。また、 $T_{max}$ では用量及び雌雄差による明らかな変化はみられなかった。また、いずれのパラメータにも反復投与による蓄積の傾向はみられなかった。

#### **反復投与毒性試験（塩化ナトリウム、GLP非適用）：**

ナトリウム換算でピルビン酸ナトリウム（6250 mg/kg/日）と同量の塩化ナトリウム（3375 mg/kg/日）をラットに13週間反復経口投与した試験（SBL743-031の試験内で実施）では、呼吸音の異常、自発運動の減少、赤色鼻汁痕がみられ、投与35日目から死亡が発現した。3375 mg/kg/日での投与継続は困難と判断し、投与7週目より2700 mg/kg/日に用量を下げ投与を継続した。体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査における種々の変化及び剖検、病理組織学的検査における腎臓の変化が散見されたが、塩化ナトリウムの大量投与または塩化ナトリウム投与により引き起こされた飲水量及び尿量の増加に伴い発生した二次的変化であると判断した。剖検及び病理組織学的検査において、胃局所の変化がみられたが、被験物質の刺激性による変化あるいは刺激に対する反応性の変化であると考えられた。

#### **幼若毒性試験：**

幼若のSDラット[CrI:CD(SD)]にピルビン酸ナトリウムの0（注射用水）、1000、2000及び4000 mg/kg/日を生後4日から7週間反復経口投与した試験では、4000 mg/kg/日群で投与開始翌々日（生後6日）までにほとんどの動物の死亡が確認された。2000及び1000 mg/kg/日群では一般状態、一般分化、機能発達、生殖器の形態分化、血液学的検査及び骨長ではピルビン酸ナトリウム投与の影響はみられなかった。体重、摂餌量、血液生化学的検査及び器官重量において種々の変化が散見されたが、被験物質の大量投与または被験物質投与により引き起こされた飲水量及び尿量の増加に伴い発生した二次的変化であると判断した。剖検及び病理組織学

的検査において、胃局所の変化がみられたが、被験物質の刺激性による変化あるいは刺激に対する反応性の変化であると考えられた。いずれの検査においても全身性の変化はみられなかった。また、投与期間中にみられた変化は、4週間の休薬により回復するか回復傾向がみられた。

TKパラメータでは、 $C_{max}$ において生後4日の雌雄で用量比以上の増加がみられたが、生後4日の $AUC_{0-24h}$ ならびに生後52日の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ では投与量による明確な差はみられなかった。また、雌雄による差はみられず、7週間反復経口投与による蓄積の傾向はみられなかった。 $T_{max}$ には用量差及び雌雄差はみられなかった。

#### 生殖発生毒性試験：

妊娠SDラット [CrI:CD(SD)] にピルビン酸ナトリウムの0（注射用水）、1000、2500及び6250 mg/kg/日を胚の着床から胎児硬口蓋の閉鎖までの期間（妊娠6日から17日）経口投与した試験では、6250 mg/kg/日群で投与期間中に摂餌量の減少がみられたが、一般状態、体重、体重増加量、剖検ではピルビン酸ナトリウム投与の影響はみられなかった。2500及び1000 mg/kg/日群では母動物のいずれの検査でもピルビン酸ナトリウム投与の影響はみられなかった。また、いずれの群においても胎児の生存性、性別、胎児体重、胎盤重量、外表、内臓、骨格に影響はみられなかった。

TKパラメータでは、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ は、投与量の増加に伴う変化はみられず、反復投与の影響もほぼみられなかった。

妊娠SDラット [CrI:CD(SD)] にピルビン酸ナトリウムの0（注射用水）、1000、2500及び6250 mg/kg/日を胚の着床から出生児の離乳までの期間（妊娠6日から分娩21日）に経口投与した試験では、6250 mg/kg/日群で20例中1例が分娩0日の投与後約6時間に死亡したが、その他の動物を含めて、一般状態に異常はみられなかった。また同群では投与初期に摂餌量の減少がみられたが、体重、体重増加量、妊娠期間、分娩、哺育、剖検ではピルビン酸ナトリウム投与の影響はみられなかった。2500及び1000 mg/kg/日群では母動物のいずれの検査でもピルビン酸ナトリウム投与の影響はみられなかった。また、いずれの群においても出生児の生存性、性別、一般状態、体重、機能発達、一般分化、生殖器形態分化、一般行動検査及び学習検査、生殖能検査、外表、骨格、剖検、妊娠15日胚検査にピルビン酸ナトリウム投与の影響はみられなかった。

ウサギ (NZW) において、ピルビン酸ナトリウムの母動物及び胚・胎児発生への影響を評価した結果 (GLP 非適用試験)、6250 mg/kg では母動物の死亡がみられた。4000 及び 2500 mg/kg では摂餌量の減少がみられ、4000 mg/kg の 1/4 例で流産が確認された。1000 mg/kg では母動物に影響はみられなかった。胎児では 4000、2500 及び 1000 mg/kg で生存性、性別、胎児体重、外表、内臓、骨格に影響はみられなかった。

### 遺伝毒性：

*in vitro* の CHL/IU 細胞を用いる染色体異常試験、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験で検討し、ピルビン酸ナトリウムの遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性は認められなかった。

### 結論（毒性試験のまとめ）：

以上から、ラット及びイヌにおける反復投与試験では被験物質の刺激性による胃局所での変化が 1000 mg/kg/日群からみられたため、無毒性量は 1000 mg/kg/日を下回る用量となったが、全身毒性は 6250 mg/kg/日群でもみられなかった。また、投与期間中にみられた変化はいずれも休薬により回復するまたは回復傾向がみられるものであった。

また、ラットにおける塩化ナトリウムの反復投与試験ではこれらの症状と同様の変化が散見され、程度は塩化ナトリウム投与時のほうが強い傾向がみられた。このことから、ピルビン酸ナトリウムでみられた変化については、ピルビン酸ナトリウムに特有な毒性ではなく、ナトリウムの大量投与によって引き起こされた変化であると考えられた。

これらの結果より、ラット及びイヌにおいて、ピルビン酸ナトリウムの刺激による変化がみられるが、投与期間を延長しても明らかな毒性の変化はみられていないことから、より長期の反復投与試験については実施しないこととした。

幼若ラットでは 4000 mg/kg/日群で投与開始後すぐに死亡がみられたが、2000 及び 1000 mg/kg/日群でみられた変化は成獣ラットでみられたものと同様であり、全身毒性はみられなかった。また 2000 mg/kg/日群でも生後発達への影響は認められなかった。4000 mg/kg/日群の死亡は、胃内に乳汁しか存在しない状態でナトリウムが大量投与されたために起こった変化であり、乳児期に特異的な変化と考えられた。

ラットにおける胚・胎児発生に関する試験では、6250 mg/kg/日群で母動物の摂餌量の減少がみられたが、その他、母動物及び胚・胎児発生への影響は認められなかった。

ラットにおける出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験では、6250 mg/kg/日群で 20 例中 1 例の母動物が分娩 0 日の投与後約 6 時間に死亡した。また同群では摂餌量の減少がみられたが、その他、母動物及び出生児への影響は認められなかった。6250 mg/kg/日群でみられた 1 例の死亡は分娩終了直後である分娩 0 日にみられており、胃内に餌がほとんどない状態でナトリウムが大量投与されたために起こった変化であり、胃内の状態が影響したものと考えられた。

なお、ピルビン酸は生体内物質であり催奇形性はないものと考えられ、また Hydra を用いた催奇形性の prescreening 試験でピルビン酸 Na が陰性対照薬として用いられているという報告がある<sup>1)</sup>。さらに、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する予備試験において、胚・胎児発生へ

の影響は認められなかったため、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する本試験は実施しないこととした。

ピルビン酸ナトリウムの遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性は認められなかった。

参考文献：

- 1) Ji Yuan-tang, et al., Prescreening teratogenic potential of chlorinated drinking water disinfection by-products by using Hydra regeneration assay. Journal of Environmental Sciences Vol. 10, p110-112, 1998

## ピルビン酸ナトリウム GMP 原薬製造報告書

ピルビン酸メチルを出発原料として高純度のピルビン酸ナトリウムが得られる製造方法を確立し、治験薬の製造管理及び品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）に則った文書作成及び管理体制を構築して治験用のピルビン酸ナトリウムを製造した。

出発原料のピルビン酸メチルは、純度 98%以上で入手可能な市販品を用いることとし、塩野フィネス株式会社における受入れの規格及び試験方法（性状、確認試験及び含量）を設定して品質を管理した。

本品の製造方法の開発経緯については、種々の検討の結果、反応工程における不純物の生成を抑え、結晶化精製工程において不純物を効率良く除去する条件を確立し、純度 99%以上の本品が収率約 80%で安定して得られるようになった。本品の規格及び試験方法は、性状、確認試験（IR）、純度試験（溶状、重金属、類縁物質、残留溶媒）、乾燥減量及び含量を設定した。

上記製造方法を用いて GMP 製造を計 9 ロット（約 12 kg×3 ロット、約 100 kg×6 ロット）実施した結果、得られた本品は、いずれも本品の規格に適合した。

また、上記 9 ロットの内、約 12kg×3 ロットについて、防湿包装（ポリエチレン二重袋+シリカゲル+アルミラミネート袋）を施し、加速試験(40±2℃/75±5%RH)、中間的試験(30±2℃/65±5%RH)、長期保存試験(25±2℃/60±5%RH)による安定性試験を実施した。いずれのロットについても加速試験 6 ヶ月、中間的試験 12 ヶ月、長期保存試験 12 ヶ月で品質に変化が認められず、安定であった。

以上



ピルビン酸ナトリウム GMP 原薬製造報告書

製造は治験薬 GMP に則り、弊社が確立した製造方法に従って実施した。

下表に各ロットの製造量、規格試験の結果について示す。

Lot No.	原料 仕込量 (kg)	目的物 取得量 (kg)	収率 (%)	規格試験							
				性状	IR	溶状	重金属 (ppm)	類縁物質 (HPLC)(%)	残留 アセトン (GC)(ppm)	乾燥 減量 (%)	含量 (滴定法)(%)
規格値	-	-	-	_*	_*	_*	≤10	≤1.0	≤5000	≤0.50	≥98.5
PAS130859	14.5	12.25	78.0	適合	適合	適合	<10	0.03	106	<0.05	99.8
PAS130956	14.5	12.39	78.9	適合	適合	適合	<10	0.03	112	<0.05	99.8
PAS130963	14.5	12.20	77.7	適合	適合	適合	<10	0.02	117	0.12	99.8
PAS140656	136	97.98	66.7	適合	適合	適合	<10	0.03	56	0.06	99.9
PAS140661	136	107.46	73.1	適合	適合	適合	<10	0.03	54	0.05	99.8
PAS150356	136	115.84	78.8	適合	適合	適合	<10	0.02	73	<0.05	99.8
PAS150360	136	116.55	79.3	適合	適合	適合	<10	0.02	76	<0.05	100.2
PAS150366	136	117.49	79.9	適合	適合	適合	<10	0.02	88	00.5	99.8
PAS150368	136	115.15	78.3	適合	適合	適合	<10	0.15	77	0.26	99.7

\*性状:白色の結晶性の粉末、IR:同一波長のところに同様の強度の吸収を認める、溶状:無色~微黄色のほとんど澄明

Lot No. PAS130859、PAS130956、PAS130963 の3ロットについて加速試験(40±2℃/75±5%RH)、中間試験(30±2℃/65±5%RH)、長期試験(25±2℃/60±5%RH)の条件で安定性試験を実施した。いずれのロットについても加速試験で6ヶ月、中間試験で12ヶ月、長期試験で12ヶ月は品質に変化が認められないことを確認済みである。

以上

## 治験総括報告書

### 健康成人男性を対象としたピルビン酸ナトリウムの

### 臨床第 I 相試験

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

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

研究代表者 : 古賀靖敏 印

2015 年 3 月 30 日

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



1. 標題ページ

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

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

2. 概要

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

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

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

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

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

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

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

### 3. 目次

1. 標題ページ	3
2. 概要	5
3. 目次	12
4. 略号及び用語の定義一覧	16
5. 倫理	18
5.1. 治験審査委員会（IRB）	18
5.2. 治験の倫理的実施	18
5.3. 被験者への情報及び同意	18
5.3.1. 同意取得方法	18
5.3.2. 説明文書及び同意書の作成	19
5.3.3. 同意説明事項	19
5.3.4. 被験者の意思に影響した重要な情報入手時	20
6. 治験責任医師等及び治験管理組織	21
6.1. 治験実施体制	21
6.1.1. 治験代表者、治験薬提供者	21
6.1.2. モニタリング、監査、データマネジメント、統計解析	21
6.1.3. 治験薬割付責任者	21
6.1.4. 薬物濃度等の分析機関	21
6.2. 医学専門家	21
6.3. 実施医療機関及び治験責任医師	21
7. 緒言	22
8. 治験の目的	23
9. 治験の計画	24
9.1. 治験の全般的デザイン及び計画一記述	24
9.1.1. 治験デザイン	24
9.1.2. 治験の種類	24
9.1.3. 治験スケジュール	24
9.1.4. 投与量及び投与方法	27
9.2. 治験デザインについての考察	28
9.2.1. 投与量の設定根拠	28
9.2.2. 投与回数設定根拠	28
9.3. 治験対象母集団の選択	29
9.3.1. 組み入れ基準	29
9.3.2. 除外基準	29
9.3.3. 被験者の治験又は評価の打ち切り	29
9.3.3.1. 個々の被験者の中止基準	29
9.4. 治療法	30
9.4.1. 治療法（投与方法）	30
9.4.2. 治験薬の同定	30
9.4.2.1. 治験薬の概要	30
9.4.2.2. 治験薬の調整及び投与方法	30
9.4.3. 盲検化	30
9.4.4. 併用療法	31
9.4.5. 治療（治験）方法の遵守	31

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

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

験者への説明文書及び同意書の見本.....	316
16.1.4. 治験責任医師及び他の重要な治験参加者の一覧表及び説明.....	316
16.1.5. 治験総括（調整）医師又は治験依頼者の医学責任者の署名.....	316
16.1.6. 治験に用いられたロットごとの薬剤を投与された被験者の一覧表.....	316
16.1.7. 無作為化の方法及びコード（被験者の識別及び割り付けられた治療）.....	316
16.1.8. 監査手順に関する資料、監査証明書.....	316
16.1.9. 統計手法に関する文書.....	316
16.1.10. 臨床検査に関して施設間の標準化及び品質保証を行った方法と手順に関する文書.....	316
16.1.11. 治験に基づく公表文献.....	316
16.1.12. 総括報告書で引用された重要な公表文献.....	316
16.2. 被験者データ一覧表.....	316
16.2.1. 中止症例.....	316
16.2.2. 治験実施計画書から逸脱した症例.....	316
16.2.3. 有効性の解析から除外された症例.....	316
16.2.4. 人口統計学的データ.....	316
16.2.5. 服薬遵守及び薬物濃度データ.....	316
16.2.6. 個々の有効性反応データ.....	316
16.2.7. 被験者ごとの有害事象一覧表.....	316
16.3. 症例報告書.....	316
16.3.1. 死亡、その他の重篤な有害事象発現例及び有害事象による投与中止例の症例報告書.....	316
16.3.2. 提出された他の症例報告書.....	316

#### 4. 略号及び用語の定義一覧

略号一覧表

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

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

## 5. 倫理

### 5.1. 治験審査委員会 (IRB)

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

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

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

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

### 5.2. 治験の倫理的実施

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

### 5.3. 被験者への情報及び同意

#### 5.3.1. 同意取得方法

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



査開始以前に本人から文書により得た。

### 5.3.2. 説明文書及び同意書の作成

同意取得は以下の要点に従い行った。

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

### 5.3.3. 同意説明事項

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

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

には、速やかに被験者に伝えられること

(10) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由

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

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

### 5.3.4. 被験者の意思に影響した重要な情報入手時

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

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

## 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ィーマテック 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ィーマテック 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<sup>1)</sup>。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<sup>1-3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>、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<sup>8)</sup>。このうち、解糖系の賦活化では、NADHからNAD<sup>+</sup>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<sup>9-11)</sup>。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  
ビ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  
空腹時及び食後にビ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  
ビ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	1														2	7
	前日	Pre	0	5	10	20	30	45	1	1.5	2	4	8	10	24h	(±1)	
時間		min	min	min	min	min	min	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	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	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時間に実施する。

‡ 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,  $\gamma$ -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 (投与前日は測定せず)

推定糸球体濾過量 (mL/分/1.73m<sup>2</sup>) = 194 × 血清クレアチニン (mg/dL)<sup>-1.094</sup> × 年齢 (歳)<sup>-0.287</sup>

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: 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)

# 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 前日	1												2	7# (±1)	
		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
時間																
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		

\* 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 前日	1										2	3	4	5		
		Pre	0	5 min	10 min	20 min	30 min	45 min	1 hr	1.5 hr	2 hr					4 hr	8 hr
時間																	
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
血圧・脈拍数・体温	X	X								X†			X	X		X	X
体重	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
治験薬投与§			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
アラニン濃度等#		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)