

表 11.4.1.3-2 薬物動態パラメータの要約(3) ; 反復投与パート

ステップ	投与群	Day			N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV
ステップ1	対照薬	Day 1	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	3	0.335	0.071	0.29	0.296	0.42	0.330	20.4
			AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	3	0.408	0.065	0.36	0.383	0.48	0.405	15.4
			C _{max}	[mg/dL]	3	0.583	0.339	0.34	0.440	0.97	0.525	59.0
			t _{max}	[hr]	3	0.250	0.144	0.08	0.333	0.33	0.210	94.7
			K _{el}	[1/hr]	3	1.83108	1.26946	1.0498	1.14760	3.2958	1.58351	70.7
			t _{1/2}	[hr]	3	0.492	0.245	0.21	0.604	0.66	0.438	70.7
		Day 7	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	3	0.426	0.258	0.20	0.371	0.71	0.374	70.1
			AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	3	11.158	18.378	0.38	0.716	32.38	2.064	1800.1
			C _{max}	[mg/dL]	3	0.810	0.675	0.32	0.530	1.58	0.645	97.3
			t _{max}	[hr]	3	0.278	0.096	0.17	0.333	0.33	0.265	41.7
			K _{el}	[1/hr]	3	2.57770	2.47286	0.0023	2.79752	4.9333		
			t _{1/2}	[hr]	3	102.166	176.620	0.14	0.248	306.11		
ステップ1	PYRNA 0.5g/kg/day	Day 1	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	6	1.596	0.627	0.63	1.630	2.26	1.468	51.1
			AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	6	1.860	0.632	0.75	2.084	2.47	1.738	46.5
			C _{max}	[mg/dL]	6	1.320	0.243	1.08	1.280	1.60	1.302	18.5
			t _{max}	[hr]	6	0.306	0.068	0.17	0.333	0.33	0.297	28.9
			K _{el}	[1/hr]	6	0.77164	0.24033	0.5549	0.69429	1.1889	0.74382	29.6
			t _{1/2}	[hr]	6	0.963	0.256	0.58	1.010	1.25	0.932	29.6
		Day 7	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	6	1.4193	0.3958	0.875	1.4942	1.816	1.3686	31.1
			AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	6	8.012	1.785	5.77	8.013	10.79	7.848	22.6
			C _{max}	[mg/dL]	6	1.320	0.243	1.08	1.280	1.60	1.302	18.5
			t _{max}	[hr]	6	0.306	0.068	0.17	0.333	0.33	0.297	28.9
			K _{el}	[1/hr]	6	0.77164	0.24033	0.5549	0.69429	1.1889	0.74382	29.6
			t _{1/2}	[hr]	6	0.963	0.256	0.58	1.010	1.25	0.932	29.6

68

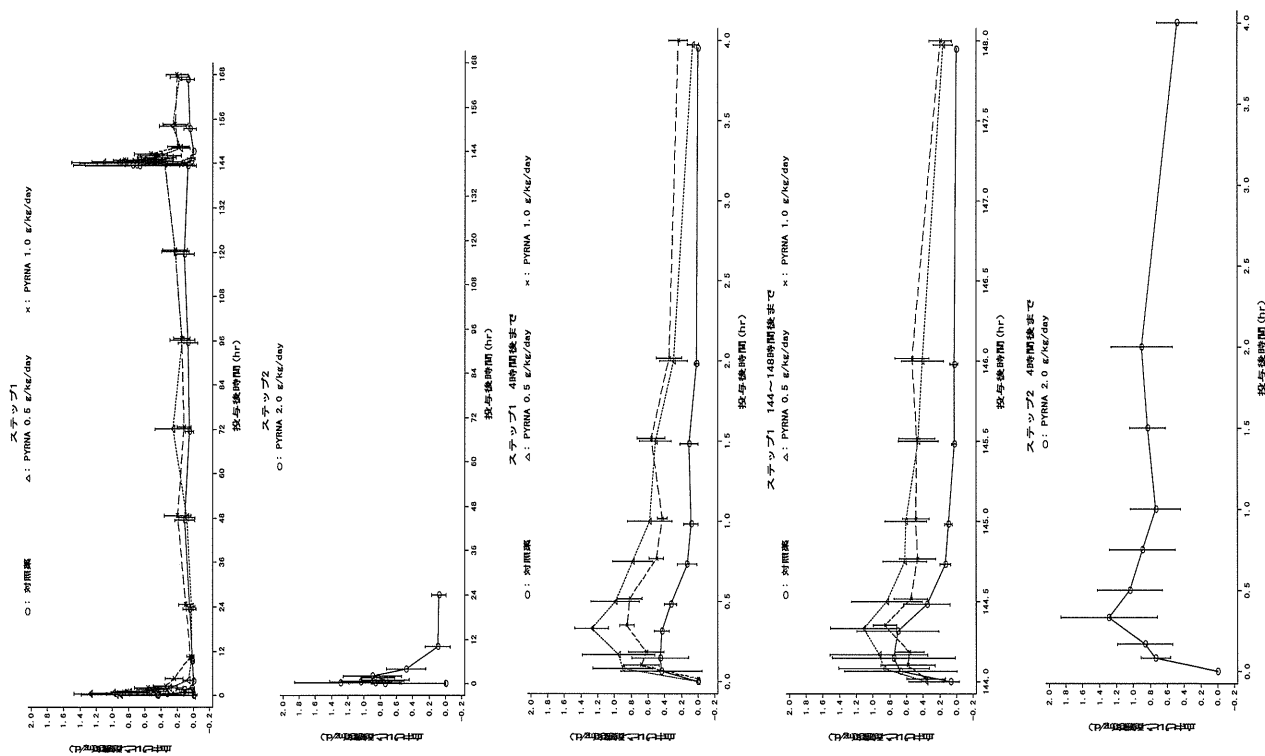


図 11.4.1.3-1 血中PYRNA濃度の平均推移図(3) ; 反復投与パート ; ステップ1,ステップ2

67

ステップ	投与群	Day			N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV
			CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	6	6.3193	3.2359	4.443	5.1128	12.822	5.8377	41.8
		Day 7	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	6	1.816	0.881	0.50	1.657	3.01	1.586	70.1
			AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	6	2.265	1.176	0.69	2.008	4.11	1.978	67.3
			C _{max}	[mg/dL]	6	1.135	0.453	0.76	1.020	1.97	1.072	37.0
			t _{max}	[hr]	6	0.306	0.068	0.17	0.333	0.33	0.297	28.9
			Ke1	[1/hr]	6	0.44548	0.08584	0.3347	0.42221	0.5828	0.43879	19.2
			t _{1/2}	[hr]	6	1.603	0.301	1.19	1.642	2.07	1.580	19.2
			MRT _{0-inf}	[hr]	6	2.1633	0.5646	1.531	2.0212	3.054	2.1050	25.8
			V _z /F	[g/mg/dL]	6	12.778	6.308	7.88	11.485	25.19	11.811	42.6
			CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	6	6.0884	4.3616	2.639	4.7728	14.679	5.1826	63.6
ステップ1	PYRNA	Day 1	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	6	1.682	0.317	1.23	1.665	2.18	1.657	19.2
	1.0g/kg/day		AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	6	2.652	1.260	1.41	2.432	4.92	2.436	46.6
			C _{max}	[mg/dL]	6	0.918	0.100	0.73	0.955	1.01	0.913	11.8
			t _{max}	[hr]	6	0.333	0.149	0.17	0.333	0.50	0.303	52.9
			Ke1	[1/hr]	6	0.36625	0.17108	0.1126	0.37102	0.5813	0.32356	65.4
			t _{1/2}	[hr]	6	2.538	1.858	1.19	1.869	6.15	2.142	65.4
			MRT _{0-inf}	[hr]	6	3.7236	2.6254	1.825	2.8097	8.834	3.1805	62.7
			V _z /F	[g/mg/dL]	6	26.158	7.273	18.07	25.555	37.79	25.344	28.0
			CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	6	8.7770	3.3188	4.256	8.9383	13.076	8.2004	43.8
		Day 7	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	6	1.777	0.624	1.11	1.706	2.85	1.693	34.8
			AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	6	2.348	1.100	1.19	2.338	4.22	2.143	50.0
			C _{max}	[mg/dL]	6	0.857	0.141	0.68	0.870	1.06	0.847	16.7
			t _{max}	[hr]	6	0.333	0.000	0.33	0.333	0.33	0.333	0.0
			Ke1	[1/hr]	6	0.52071	0.32935	0.2987	0.36478	1.1484	0.45771	55.7
			t _{1/2}	[hr]	6	1.664	0.666	0.60	1.900	2.32	1.514	55.7
			MRT _{0-inf}	[hr]	6	2.6165	0.8679	1.463	2.9135	3.530	2.4771	39.2
			V _z /F	[g/mg/dL]	6	21.678	5.277	14.49	24.283	25.99	21.078	27.3

69

ステップ	投与群	Day			N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV
			CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	6	10.5572	4.7437	4.636	8.9513	16.645	9.6476	50.4
ステップ2	PYRNA	Day 1	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	6	3.115	0.898	2.08	3.061	4.60	3.011	29.0
	2.0g/kg/day		AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	5	9.942	7.597	3.11	7.189	22.79	8.041	82.9
			C _{max}	[mg/dL]	6	1.323	0.545	0.75	1.225	2.30	1.241	40.2
			t _{max}	[hr]	6	0.569	0.496	0.17	0.333	1.50	0.437	89.9
			Ke1	[1/hr]	5	0.28592	0.32348	0.0269	0.17672	0.8378	0.16274	202.1
			t _{1/2}	[hr]	5	7.975	10.182	0.83	3.922	25.73	4.259	202.1
			MRT _{0-inf}	[hr]	5	11.6179	14.5905	1.551	5.8241	37.055	6.5047	178.6
			V _z /F	[g/mg/dL]	5	34.041	15.410	14.69	35.229	55.82	31.009	53.7
			CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	5	6.2502	4.0665	1.504	6.2256	12.311	5.0464	93.6
		Day 7	AUC _{0-t}	[hr*mg/dL]	0							
			AUC _{0-inf}	[hr*mg/dL]	0							
			C _{max}	[mg/dL]	0							
			t _{max}	[hr]	0							
			Ke1	[1/hr]	0							
			t _{1/2}	[hr]	0							
			MRT _{0-inf}	[hr]	0							
			V _z /F	[g/mg/dL]	0							
			CL/F	[g/(hr*mg/dL)]	0							

70

表 11.4.1.3-3 反復投与時のトラフ値の要約

ステップ	投与群	Day	N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV
ステップ1	対照薬	Day1	3	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
		Day2	3	0.110	0.121	0.00	0.090	0.24	0.1470	78.6
		Day3	3	0.050	0.050	0.00	0.050	0.10	0.0707	52.1
		Day4	3	0.070	0.121	0.00	0.000	0.21	0.2100	
		Day5	3	0.117	0.125	0.03	0.060	0.26	0.0776	154.0
		Day6	3	0.070	0.104	0.00	0.020	0.19		
		Day7	3	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00		
	PYRNA 0.5 g/kg/day	Day1	6	0.003	0.008	0.00	0.000	0.02	0.0200	
		Day2	6	0.082	0.100	0.00	0.055	0.26	0.0866	147.4
		Day3	6	0.255	0.222	0.00	0.255	0.57	0.2333	115.2
		Day4	6	0.142	0.153	0.00	0.075	0.40	0.1220	113.6
		Day5	6	0.227	0.169	0.00	0.230	0.43	0.2337	75.9
		Day6	6	0.363	0.208	0.00	0.435	0.54	0.4205	32.1
		Day7	6	0.113	0.073	0.00	0.115	0.19	0.1269	45.0
	PYRNA 1.0g/kg/day	Day1	6	0.023	0.041	0.00	0.000	0.10	0.0632	72.2
		Day2	6	0.197	0.167	0.00	0.205	0.42	0.1629	184.3
		Day3	6	0.117	0.084	0.03	0.090	0.24	0.0914	93.7
		Day4	6	0.145	0.103	0.01	0.130	0.28	0.0968	185.7
		Day5	6	0.228	0.154	0.00	0.235	0.42	0.2507	52.5
		Day6	6	0.362	0.229	0.09	0.310	0.75	0.2986	82.6
		Day7	6	0.137	0.123	0.00	0.135	0.30	0.1141	158.1
ステップ2	PYRNA 2.0g/kg/day	Day1	6	0.047	0.088	0.00	0.000	0.22		
		Day2	0							
		Day3	0							
		Day4	0							
		Day5	0							
		Day6	0							
		Day7	0							

表 11.4.1.3-4 被験者ごとの反復投与時のトラフ値 (Day7 との比)

ステップ	投与群	被験者番号	Day7/Day1	Day7/Day2	Day7/Day3	Day7/Day4	Day7/Day5	Day7/Day6
ステップ1	対照薬	P3-102		0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
		P3-105		0.0000			0.0000	0.0000
		P3-114			0.0000		0.0000	
	0.5 g/kg/day	P3-101	9.5000	9.5000	0.4872	0.4750	0.4419	0.5278
		P3-103					1.2500	0.1852
		P3-109		0.5833	0.5000	0.7778	0.3500	0.1373
		P3-110		1.4444	0.3514	2.1667	0.5000	0.2549
		P3-111		0.7308	0.3333	0.7600	0.4872	0.7308
		P3-112			0.0000	0.0000		
	1.0 g/kg/day	P3-104	3.0000	0.9091	10.0000	1.2500	0.8333	0.4000
		P3-106	1.7500	3.5000	0.2917	0.2500	0.2692	0.1458
		P3-107		0.0476	0.1000	0.2222	0.0476	0.0588
		P3-108		1.0000	2.5556	2.8750	1.0952	0.8214
		P3-113			0.0000	0.0000		0.0000
		P3-115		1.1111	2.2222	1.1765	1.6667	0.8696
ステップ2	2.0 g/kg/day	P3-201						
		P3-202						
		P3-203						
		P3-204						
		P3-205						
		P3-206						

表 11.4.1.3-5 反復投与時のトラフ値の要約 (Day7 との比)

ステップ	投与群		N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV	
ステップ1	対照薬	Day7/Day1	0								
		Day7/Day2	2	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
		Day7/Day3	2	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
		Day7/Day4	1	0.0000		0.0000	0.0000	0.0000			
		Day7/Day5	3	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
		Day7/Day6	2	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
	PYRNA 0.5g/kg/day	Day7/Day1	1	9.5000		9.5000	9.5000	9.5000	9.5000		
		Day7/Day2	4	3.06464	4.30669	0.5833	1.08761	9.5000	1.5552	199.3	
		Day7/Day3	5	0.33437	0.20179	0.0000	0.35135	0.5000	0.4110	21.5	
		Day7/Day4	5	0.83589	0.80763	0.0000	0.76000	2.1667	0.8832	71.1	
		Day7/Day5	5	0.60581	0.36489	0.3500	0.48718	1.2500	0.5427	51.7	
		Day7/Day6	5	0.36718	0.25327	0.1373	0.25490	0.7308	0.3017	80.1	
	PYRNA 1.0g/kg/day	Day7/Day1	2	2.37500	0.88388	1.7500	2.37500	3.0000	2.2913	39.5	
		Day7/Day2	5	1.31356	1.29287	0.0476	1.00000	3.5000	0.7002	344.7	
		Day7/Day3	6	2.52824	3.82654	0.0000	1.25694	10.0000	1.1062	537.4	
		Day7/Day4	6	0.96228	1.07407	0.0000	0.71324	2.8750	0.7485	156.6	
		Day7/Day5	5	0.78242	0.64916	0.0476	0.83333	1.6667	0.4550	259.9	
		Day7/Day6	6	0.38261	0.38400	0.0000	0.27292	0.8696	0.3005	169.2	
ステップ2	PYRNA 2.0g/kg/day	Day7/Day1	0								
		Day7/Day2	0								
		Day7/Day3	0								
		Day7/Day4	0								
		Day7/Day5	0								
		Day7/Day6	0								

表 11.4.1.3-6 被験者ごとの蓄積係数

ステップ	投与群	被験者番号	C _{max} の比 (Day7/Day1)	AUC _{0-∞} の比 (Day7/Day1)
ステップ1	対照薬	P3-102	1.6289	2.3873
		P3-105	1.5588	1.2696
		P3-114	0.7273	0.4790
	0.5 g/kg/day	P3-101	1.2468	1.1354
		P3-103	0.7563	1.2107
		P3-109	1.0909	1.5460
		P3-110	0.7368	1.1478
		P3-111	0.5845	0.8205
		P3-112	0.7037	0.7949
	1.0 g/kg/day	P3-104	1.1158	1.6159
		P3-106	0.9863	1.0239
		P3-107	0.8958	0.8976
		P3-108	1.0562	1.1208
		P3-113	0.6733	0.5867
		P3-115	0.9072	1.1629
ステップ2	2.0 g/kg/day	P3-201		
		P3-202		
		P3-203		
		P3-204		
		P3-205		
		P3-206		

表 11.4.1.3-7 蓄積係数の要約

ステップ	投与群	Day7/Day1	N	Mean	SD	Min	Median	Max	GM	CV
ステップ1	対照薬	C _{max}	3	1.30499	0.50154	0.7273	1.55882	1.6289	1.2269	47.8
		AUC _{0-t}	3	1.37865	0.95882	0.4790	1.26961	2.3873	1.1323	96.2
	PYRNA 0.5g/kg/day	C _{max}	6							
		AUC _{0-t}	6	0.85317	0.25649	0.5845	0.74655	1.2468	0.8234	29.3
ステップ2	PYRNA 1.0g/kg/day	C _{max}	6	1.10922	0.27761	0.7949	1.14160	1.5460	1.0805	25.6
		AUC _{0-t}	6							
	PYRNA 2.0g/kg/day	C _{max}	0							
		AUC _{0-t}	0							

75

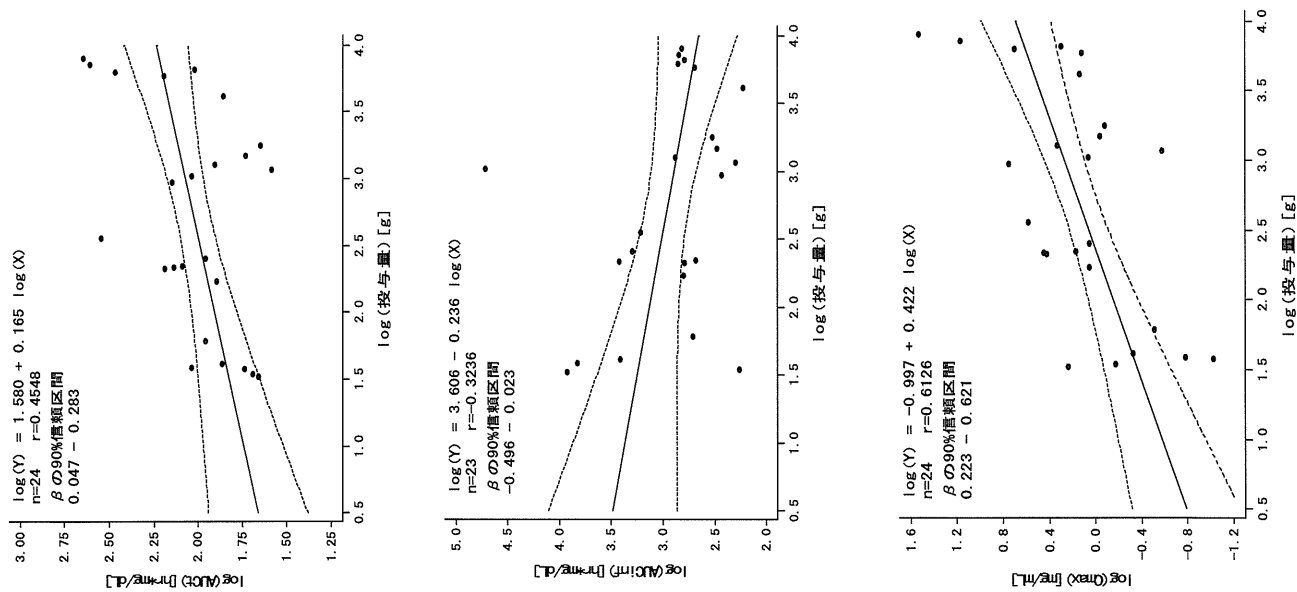


図 11.4.1.4 血漿中薬物濃度と投与量の関係

76

11.4.2. 薬物動態評価の結論

(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性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-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、内因性のビルビン酸血中濃度が高く、またその変動も大きいため、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ルビン酸の濃度が高く、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、ビルビン酸の吸収促進か、食事時のビルビン酸の影響かが考察される場所であるが、糞中ビルビン酸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、食事時のビルビン酸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。

11.4.3. 臨床薬理作用の評価

解析対象は薬物動態解析集団とした。単回投与パート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 L/P 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（表 11.4.3-1、表 11.4.3-2）。

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、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（表 11.4.3-1、表 11.4.3-2）。

【結果】

(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、各ステップともに临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。

ケトン体比、Na 濃度、K 濃度、Cl 濃度に関しては、各ステップともに临床上重要な変動は認められなかった。

表 11.4.3-1 臨床薬理評価項目の要約(1)；単回投与パート

検査項目	投与群	投与治療薬	Day	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max		
乳酸[mg/dL]	ステップ1	PYRNA 0.08g/kg	Day1	Pre	6	6.53	2.95	4.5	5.50	12.4		
				5min	6	6.25	1.02	4.4	6.40	7.5		
				10min	6	6.20	1.10	5.1	5.80	7.7		
				20min	6	6.78	2.24	4.2	6.35	9.7		
				30min	6	8.20	2.58	4.6	8.25	11.5		
				45min	6	7.53	2.46	5.3	6.75	10.5		
				1hr	6	7.67	2.50	5.0	7.10	12.1		
				1.5hr	6	8.00	2.49	5.9	6.85	12.3		
				2hr	6	7.57	1.32	5.7	7.50	9.2		
				4hr	6	7.45	1.09	6.1	7.45	9.1		
				8hr	6	11.85	2.97	7.9	11.15	16.5		
				Day2	24hr	6	6.72	2.15	4.4	6.50	9.6	
				対照薬	Day1	Pre	2	5.55	0.07	5.5	5.55	5.6
						5min	2	5.50	1.98	4.1	5.50	6.9
						10min	2	5.25	0.07	5.2	5.25	5.3
						20min	2	5.40	0.14	5.3	5.40	5.5
						30min	2	6.40	0.14	6.3	6.40	6.5
45min	2	4.95	0.07			4.9	4.95	5.0				
1hr	2	5.35	0.49			5.0	5.35	5.7				
1.5hr	2	5.65	1.06			4.9	5.65	6.4				
2hr	2	6.80	0.28			6.6	6.80	7.0				
4hr	2	6.50	0.99			5.8	6.50	7.2				
8hr	2	12.05	2.90			10.0	12.05	14.1				
Day2	24hr	2	6.45			0.21	6.3	6.45	6.6			
乳酸[mg/dL]	ステップ2	PYRNA 0.17g/kg	Day1			Pre	6	7.02	2.00	5.1	6.90	10.7
						5min	6	8.75	2.84	5.4	8.55	12.6
						10min	6	8.88	1.37	7.0	8.95	10.4
						20min	6	10.60	2.05	7.9	10.95	13.4
						30min	6	11.23	2.22	8.5	11.25	14.2
				45min	6	12.60	2.53	9.3	12.15	16.9		
				1hr	6	12.07	1.86	10.5	11.75	15.6		
				1.5hr	6	12.72	2.54	10.0	12.35	17.5		
				2hr	6	10.47	1.61	8.6	10.15	12.4		
				4hr	6	8.13	2.49	5.2	8.80	11.7		
				8hr	6	10.47	1.47	8.6	10.50	12.0		
				Day2	24hr	6	7.77	2.22	5.6	7.00	11.7	
				対照薬	Day1	Pre	2	7.15	0.07	7.1	7.15	7.2
						5min	2	6.70	0.14	6.6	6.70	6.8
						10min	2	7.90	0.42	7.6	7.90	8.2
						20min	2	7.10	0.99	6.4	7.10	7.8

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max
				30min	2	7.25	1.63	6.1	7.25	8.4
				45min	2	8.60	1.13	7.8	8.60	9.4
				1hr	2	7.10	1.13	6.3	7.10	7.9
				1.5hr	2	9.50	3.82	6.8	9.50	12.2
				2hr	2	8.45	3.04	6.3	8.45	10.6
				4hr	2	8.50	2.55	6.7	8.50	10.3
				8hr	2	10.70	2.26	9.1	10.70	12.3
			Day2	24hr	2	6.50	0.14	6.4	6.50	6.6
乳酸[mg/dL]	ステップ3	PYRNA 0.33g/kg	Day1	Pre	6	5.37	1.20	3.6	5.60	6.6
				5min	6	6.93	1.96	5.3	6.10	10.0
				10min	6	8.43	2.39	6.6	7.20	12.1
				20min	6	10.78	2.04	8.5	10.40	14.2
				30min	6	11.02	2.77	7.7	11.60	14.7
				45min	6	11.30	3.28	6.7	12.75	14.8
				1hr	6	10.83	3.33	5.2	12.15	14.5
				1.5hr	6	12.82	3.62	8.2	12.30	17.6
				2hr	6	12.02	2.94	7.7	12.00	16.6
				4hr	6	8.07	1.34	5.9	8.20	9.4
				8hr	6	9.57	1.34	7.1	9.80	10.7
			Day2	24hr	6	8.23	1.56	5.4	8.70	9.7
		対照薬	Day1	Pre	2	6.20	0.57	5.8	6.20	6.6
				5min	2	6.95	1.34	6.0	6.95	7.9
				10min	2	8.55	0.64	8.1	8.55	9.0
				20min	2	8.20	0.14	8.1	8.20	8.3
				30min	2	7.05	2.05	5.6	7.05	8.5
				45min	2	7.70	0.71	7.2	7.70	8.2
				1hr	2	6.40	0.14	6.3	6.40	6.5
				1.5hr	2	10.55	1.20	9.7	10.55	11.4
				2hr	2	10.30	0.00	10.3	10.30	10.3
				4hr	2	7.45	1.06	6.7	7.45	8.2
				8hr	2	11.00	0.85	10.4	11.00	11.6
			Day2	24hr	2	9.75	2.05	8.3	9.75	11.2
乳酸[mg/dL]	ステップ4	PYRNA 0.66g/kg	Day1	Pre	6	8.08	1.57	6.4	8.15	10.6
				5min	6	7.52	0.95	6.6	7.40	9.1
				10min	6	10.13	1.14	8.6	10.30	11.3
				20min	6	13.90	2.53	9.1	14.35	16.1
				30min	6	15.62	1.96	13.1	15.10	18.7
				45min	6	17.50	2.47	14.4	17.05	20.6
				1hr	6	18.43	2.47	14.6	18.30	22.1
				1.5hr	6	17.62	1.32	16.2	17.45	19.9
				2hr	6	14.95	2.34	11.2	15.80	17.5
				4hr	6	8.93	0.92	8.0	8.90	10.4

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max
				8hr	6	8.35	1.51	6.0	8.50	10.4
			Day2	24hr	6	11.22	5.07	7.3	9.00	20.0
		対照薬	Day1	Pre	2	5.65	0.21	5.5	5.65	5.8
				5min	2	5.95	0.21	5.8	5.95	6.1
				10min	2	7.85	1.34	6.9	7.85	8.8
				20min	2	8.20	1.84	6.9	8.20	9.5
				30min	2	7.60	0.71	7.1	7.60	8.1
				45min	2	7.15	0.21	7.0	7.15	7.3
				1hr	2	8.40	0.71	7.9	8.40	8.9
				1.5hr	2	9.35	1.06	8.6	9.35	10.1
				2hr	2	7.20	0.71	6.7	7.20	7.7
				4hr	2	8.50	0.57	8.1	8.50	8.9
				8hr	2	10.35	2.19	8.8	10.35	11.9
			Day2	24hr	2	6.70	0.14	6.6	6.70	6.8
L/P比[-]	ステップ1	PYRNA 0.08g/kg	Day1	Pre	6	29.810	29.204	13.70	18.440	88.57
				5min	6	23.859	6.433	19.09	21.719	36.11
				10min	6	14.653	2.518	13.08	13.760	19.64
				20min	6	14.322	3.652	11.77	13.139	21.60
				30min	6	25.859	9.344	17.04	22.770	37.89
				45min	6	11.275	2.341	8.27	11.108	15.00
				1hr	6	22.819	7.550	13.51	20.732	34.74
				1.5hr	6	44.434	30.942	21.07	31.987	102.50
				2hr	6	41.080	19.630	21.92	36.304	79.09
				4hr	6	40.359	19.004	21.79	37.381	73.64
				8hr	6	41.484	20.744	19.75	38.319	78.57
			Day2	24hr	6	36.187	15.113	20.40	34.783	56.43
		対照薬	Day1	Pre	2	17.652	0.964	16.97	17.652	18.33
				5min	2	22.889	0.157	22.78	22.889	23.00
				10min	2	18.119	0.640	17.67	18.119	18.57
				20min	2	15.433	0.220	15.28	15.433	15.59
				30min	2	26.439	4.393	23.33	26.439	29.55
				45min	2	12.555	0.853	11.95	12.555	13.16
				1hr	2	23.509	7.058	18.52	23.509	28.50
				1.5hr	2	24.312	8.717	18.15	24.312	30.48
				2hr	2	27.910	3.571	25.38	27.910	30.43
				4hr	2	25.652	7.993	20.00	25.652	31.30
				8hr	2	39.269	18.319	26.32	39.269	52.22
			Day2	24hr	2	30.493	6.001	26.25	30.493	34.74
L/P比[-]	ステップ2	PYRNA 0.17g/kg	Day1	Pre	6	11.929	1.091	10.00	12.136	13.17
				5min	6	16.318	2.725	11.64	16.812	18.97
				10min	6	21.062	7.499	12.84	19.314	34.80
				20min	6	12.499	1.366	10.55	12.235	14.11

検査項目	投与群	投与治療薬	Day	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max
				30min	6	10.589	2.222	7.19	10.962	13.27
				45min	6	14.570	5.757	9.21	13.156	24.47
				1hr	6	9.610	2.178	7.45	9.442	13.38
				1.5hr	6	19.166	6.951	14.49	16.613	32.57
				2hr	6	20.565	6.960	14.19	18.868	33.08
				4hr	6	23.092	6.346	16.06	22.242	34.62
				8hr	6	33.598	4.577	27.14	34.306	40.00
			Day2	24hr	6	30.792	9.311	21.54	28.952	46.84
		対照薬	Day1	Pre	2	9.743	1.208	8.89	9.743	10.60
				5min	2	12.462	1.044	11.72	12.462	13.20
				10min	2	16.150	4.720	12.81	16.150	19.49
				20min	2	13.810	2.020	12.38	13.810	15.24
				30min	2	13.340	0.304	13.13	13.340	13.56
				45min	2	18.701	5.996	14.46	18.701	22.94
				1hr	2	11.374	1.385	10.39	11.374	12.35
				1.5hr	2	16.961	0.671	16.49	16.961	17.44
				2hr	2	16.886	5.819	12.77	16.886	21.00
				4hr	2	17.612	1.413	16.61	17.612	18.61
				8hr	2	26.770	5.039	23.21	26.770	30.33
			Day2	24hr	2	22.343	5.738	18.29	22.343	26.40
L/P比[-]	ステップ3	PYRNA 0.33g/kg	Day1	Pre	6	13.529	3.392	10.19	12.540	20.00
				5min	6	18.346	1.411	17.10	17.737	20.23
				10min	6	23.413	5.291	15.78	23.885	30.86
				20min	6	18.045	6.157	7.21	18.601	26.15
				30min	6	12.176	3.214	5.83	13.507	14.16
				45min	6	11.816	3.065	6.63	12.801	15.12
				1hr	6	10.144	2.138	6.44	10.416	12.81
				1.5hr	6	26.630	8.380	14.94	26.196	41.00
				2hr	6	35.962	12.304	25.35	31.982	59.23
				4hr	6	48.194	15.407	28.10	49.167	67.27
				8hr	6	42.022	12.021	33.44	36.633	64.00
			Day2	24hr	6	43.123	18.536	24.55	40.847	74.62
		対照薬	Day1	Pre	2	20.768	4.807	17.37	20.768	24.17
				5min	2	27.028	2.183	25.48	27.028	28.57
				10min	2	57.750	24.395	40.50	57.750	75.00
				20min	2	53.304	31.325	31.15	53.304	75.45
				30min	2	30.346	3.318	28.00	30.346	32.69
				45min	2	37.143	11.112	29.29	37.143	45.00
				1hr	2	22.844	4.464	19.69	22.844	26.00
				1.5hr	2	79.716	11.973	71.25	79.716	88.18
				2hr	2	83.604	14.188	73.57	83.604	93.64
				4hr	2	41.577	13.679	31.90	41.577	51.25
				8hr	2	46.078	12.245	37.42	46.078	54.74

検査項目	投与群	投与治療薬	Day	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max
			Day2	24hr	2	52.292	25.043	34.58	52.292	70.00
L/P比[-]	ステップ4	PYRNA 0.66g/kg	Day1	Pre	6	34.163	32.061	12.31	19.508	96.36
				5min	6	12.594	5.519	5.20	14.083	19.46
				10min	6	13.743	6.894	3.50	15.963	20.48
				20min	6	9.176	3.581	3.48	10.151	12.70
				30min	6	10.057	5.067	4.31	9.579	18.61
				45min	6	11.227	5.143	6.42	10.613	20.13
				1hr	6	16.417	8.707	8.25	15.291	28.82
				1.5hr	6	16.367	3.711	11.24	15.665	22.10
				2hr	6	16.328	5.850	10.42	14.355	25.87
				4hr	6	33.241	17.083	15.96	31.429	58.00
				8hr	6	30.842	12.797	16.67	30.431	48.89
			Day2	24hr	6	35.167	13.427	21.47	32.563	57.14
		対照薬	Day1	Pre	2	22.199	1.015	21.48	22.199	22.92
				5min	2	18.546	5.722	14.50	18.546	22.59
				10min	2	32.708	5.598	28.75	32.708	36.67
				20min	2	32.808	0.070	32.76	32.808	32.86
				30min	2	28.757	1.168	27.93	28.757	29.58
				45min	2	30.591	3.664	28.00	30.591	33.18
				1hr	2	38.292	1.709	37.08	38.292	39.50
				1.5hr	2	45.586	0.457	45.26	45.586	45.91
				2hr	2	32.150	1.909	30.80	32.150	33.50
				4hr	2	44.737	2.977	42.63	44.737	46.84
				8hr	2	26.404	3.706	23.78	26.404	29.02
			Day2	24hr	2	32.629	13.959	22.76	32.629	42.50
ケトン体比 [-]	ステップ1	PYRNA 0.08g/kg	Day1	Pre	6	0.65	0.17	0.5	0.60	1.0
				30min	6	0.68	0.18	0.5	0.70	0.9
				1hr	6	0.79	0.28	0.5	0.74	1.2
				2hr	6	0.67	0.18	0.5	0.65	0.9
				4hr	6	0.53	0.12	0.4	0.49	0.7
				8hr	6	1.83	0.43	1.3	1.79	2.4
			Day2	24hr	6	0.52	0.05	0.4	0.54	0.6
		対照薬	Day1	Pre	2	0.55	0.04	0.5	0.55	0.6
				30min	2	0.49	0.01	0.5	0.49	0.5
				1hr	2	0.52	0.06	0.5	0.52	0.6
				2hr	2	0.55	0.12	0.5	0.55	0.6
				4hr	2	0.48	0.14	0.4	0.48	0.6
				8hr	2	1.58	0.36	1.3	1.58	1.8
			Day2	24hr	2	0.46	0.01	0.5	0.46	0.5
	ステップ2	PYRNA 0.17g/kg	Day1	Pre	6	0.49	0.11	0.4	0.50	0.6
				30min	6	0.60	0.12	0.5	0.55	0.8

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max
				1hr	6	0.68	0.14	0.5	0.67	0.9
				2hr	6	0.65	0.19	0.5	0.57	1.0
				4hr	6	0.47	0.06	0.4	0.47	0.5
				8hr	6	1.51	0.36	1.0	1.50	2.1
			Day2	24hr	6	0.41	0.06	0.3	0.40	0.5
		対照薬	Day1	Pre	2	0.51	0.05	0.5	0.51	0.5
				30min	2	0.48	0.08	0.4	0.48	0.5
				1hr	2	0.48	0.08	0.4	0.48	0.5
				2hr	2	0.49	0.00	0.5	0.49	0.5
				4hr	2	0.47	0.10	0.4	0.47	0.5
				8hr	2	1.00	0.16	0.9	1.00	1.1
			Day2	24hr	2	0.36	0.03	0.3	0.36	0.4
ケトン体比 [-]	ステップ3	PYRNA 0.33g/kg	Day1	Pre	6	0.64	0.19	0.4	0.63	0.9
				30min	6	0.70	0.19	0.3	0.73	0.9
				1hr	6	0.74	0.13	0.5	0.76	0.9
				2hr	6	0.74	0.17	0.6	0.70	0.9
				4hr	6	0.55	0.08	0.4	0.54	0.7
				8hr	6	1.68	0.44	1.2	1.63	2.4
			Day2	24hr	6	0.54	0.08	0.4	0.55	0.6
		対照薬	Day1	Pre	2	0.55	0.22	0.4	0.55	0.7
				30min	2	0.58	0.24	0.4	0.58	0.7
				1hr	2	0.56	0.21	0.4	0.56	0.7
				2hr	2	0.62	0.22	0.5	0.62	0.8
				4hr	2	0.57	0.28	0.4	0.57	0.8
				8hr	2	1.79	0.67	1.3	1.79	2.3
			Day2	24hr	2	0.55	0.25	0.4	0.55	0.7
	ステップ4	PYRNA 0.66g/kg	Day1	Pre	6	0.59	0.12	0.5	0.63	0.7
				30min	6	0.66	0.17	0.5	0.67	0.9
				1hr	6	0.77	0.17	0.5	0.83	0.9
				2hr	6	0.71	0.15	0.5	0.72	0.9
				4hr	6	0.45	0.06	0.4	0.45	0.5
				8hr	6	1.30	0.45	0.6	1.32	1.9
			Day2	24hr	6	0.49	0.07	0.4	0.51	0.6
		対照薬	Day1	Pre	2	0.46	0.15	0.4	0.46	0.6
				30min	2	0.51	0.20	0.4	0.51	0.7
				1hr	2	0.50	0.20	0.4	0.50	0.6
				2hr	2	0.42	0.14	0.3	0.42	0.5
				4hr	2	0.40	0.05	0.4	0.40	0.4
				8hr	2	1.70	0.04	1.7	1.70	1.7
			Day2	24hr	2	0.43	0.08	0.4	0.43	0.5
ナトリウム [mEq/L]	ステップ1	PYRNA 0.08g/kg	Day1	Pre	6	138.7	1.4	137	138.5	141

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max
				30min	6	139.3	1.0	138	139.0	141
				1hr	6	138.2	1.2	137	138.0	140
				2hr	6	139.0	0.9	138	139.0	140
				4hr	6	139.0	1.3	138	138.5	141
				8hr	6	139.5	1.4	138	139.0	142
			Day2	24hr	6	139.3	1.0	138	139.0	141
		対照薬	Day1	Pre	2	140.5	0.7	140	140.5	141
				30min	2	140.0	1.4	139	140.0	141
				1hr	2	139.0	1.4	138	139.0	140
				2hr	2	139.0	0.0	139	139.0	139
				4hr	2	139.5	2.1	138	139.5	141
				8hr	2	140.5	2.1	139	140.5	142
			Day2	24hr	2	139.5	0.7	139	139.5	140
	ステップ2	PYRNA 0.17g/kg	Day1	Pre	6	135.2	3.2	129	136.0	138
				30min	6	133.0	5.1	128	131.5	140
				1hr	6	134.2	4.4	127	135.5	138
				2hr	6	133.8	2.9	131	133.5	137
				4hr	6	135.3	2.8	132	135.0	139
				8hr	6	129.5	6.5	121	128.5	138
			Day2	24hr	6	137.3	1.8	135	137.5	140
		対照薬	Day1	Pre	2	135.5	2.1	134	135.5	137
				30min	2	131.5	9.2	125	131.5	138
				1hr	2	129.5	2.1	128	129.5	131
				2hr	2	129.0	5.7	125	129.0	133
				4hr	2	134.5	0.7	134	134.5	135
				8hr	2	133.5	3.5	131	133.5	136
			Day2	24hr	2	138.5	0.7	138	138.5	139
ナトリウム [mEq/L]	ステップ3	PYRNA 0.33g/kg	Day1	Pre	6	140.0	1.3	139	139.5	142
				30min	6	142.0	1.3	140	142.5	143
				1hr	6	142.8	0.8	142	143.0	144
				2hr	6	143.0	1.5	142	142.5	146
				4hr	6	142.0	1.7	140	142.0	145
				8hr	6	142.2	1.6	141	141.5	145
			Day2	24hr	6	140.2	2.6	136	140.0	144
		対照薬	Day1	Pre	2	141.0	0.0	141	141.0	141
				30min	2	139.5	0.7	139	139.5	140
				1hr	2	139.0	0.0	139	139.0	139
				2hr	2	139.0	0.0	139	139.0	139
				4hr	2	139.0	0.0	139	139.0	139
				8hr	2	141.0	1.4	140	141.0	142
			Day2	24hr	2	140.0	0.0	140	140.0	140
	ステップ4	PYRNA	Day1	Pre	6	138.5	0.8	137	139.0	139

検査項目	投与群	投与治療薬	Day	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max
		0.66g/kg								
				30min	6	141.2	1.9	140	140.5	145
				1hr	6	142.0	1.7	140	142.0	145
				2hr	6	144.2	1.2	143	144.0	146
				4hr	6	142.3	2.0	139	142.5	145
				8hr	6	141.2	1.0	140	141.5	142
			Day2	24hr	6	139.3	0.5	139	139.0	140
		対照薬	Day1	Pre	2	138.5	0.7	138	138.5	139
				30min	2	137.5	0.7	137	137.5	138
				1hr	2	136.5	3.5	134	136.5	139
				2hr	2	137.5	0.7	137	137.5	138
				4hr	2	138.0	0.0	138	138.0	138
				8hr	2	138.5	0.7	138	138.5	139
			Day2	24hr	2	139.5	0.7	139	139.5	140
カリウム [mEq/L]	ステップ1	PYRNA 0.08g/kg	Day1	Pre	6	3.98	0.15	3.8	3.95	4.2
				30min	6	3.93	0.14	3.7	3.95	4.1
				1hr	6	4.00	0.14	3.8	4.00	4.2
				2hr	6	3.98	0.13	3.8	4.00	4.2
				4hr	6	3.93	0.14	3.8	3.90	4.1
				8hr	6	3.73	0.12	3.6	3.75	3.9
			Day2	24hr	6	4.30	0.33	4.0	4.20	4.8
		対照薬	Day1	Pre	2	4.15	0.49	3.8	4.15	4.5
				30min	2	4.15	0.35	3.9	4.15	4.4
				1hr	2	4.05	0.35	3.8	4.05	4.3
				2hr	2	3.95	0.21	3.8	3.95	4.1
				4hr	2	3.95	0.07	3.9	3.95	4.0
				8hr	2	3.90	0.00	3.9	3.90	3.9
			Day2	24hr	2	4.20	0.57	3.8	4.20	4.6
	ステップ2	PYRNA 0.17g/kg	Day1	Pre	6	3.80	0.14	3.6	3.80	4.0
				30min	6	3.72	0.24	3.5	3.65	4.1
				1hr	6	3.78	0.17	3.6	3.80	4.0
				2hr	6	3.82	0.23	3.5	3.85	4.1
				4hr	6	3.78	0.15	3.6	3.75	4.0
				8hr	6	3.37	0.20	3.1	3.40	3.6
			Day2	24hr	6	3.93	0.20	3.8	3.85	4.3
		対照薬	Day1	Pre	2	3.95	0.07	3.9	3.95	4.0
				30min	2	3.90	0.14	3.8	3.90	4.0
				1hr	2	3.90	0.28	3.7	3.90	4.1
				2hr	2	3.75	0.07	3.7	3.75	3.8
				4hr	2	3.95	0.07	3.9	3.95	4.0
				8hr	2	3.85	0.07	3.8	3.85	3.9
			Day2	24hr	2	4.15	0.07	4.1	4.15	4.2

検査項目	投与群	投与治療薬	Day	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max
カリウム [mEq/L]	ステップ3	PYRNA 0.33g/kg	Day1	Pre	6	3.92	0.32	3.4	4.00	4.3
				30min	6	3.82	0.33	3.3	3.85	4.3
				1hr	6	3.73	0.29	3.3	3.80	4.1
				2hr	6	3.80	0.32	3.3	3.85	4.2
				4hr	6	3.68	0.22	3.3	3.70	3.9
				8hr	6	3.60	0.21	3.4	3.55	3.9
			Day2	24hr	6	4.05	0.35	3.5	4.15	4.5
		対照薬	Day1	Pre	2	3.95	0.49	3.6	3.95	4.3
				30min	2	3.95	0.35	3.7	3.95	4.2
				1hr	2	3.90	0.42	3.6	3.90	4.2
				2hr	2	3.90	0.42	3.6	3.90	4.2
				4hr	2	3.90	0.28	3.7	3.90	4.1
				8hr	2	3.85	0.35	3.6	3.85	4.1
			Day2	24hr	2	4.30	0.85	3.7	4.30	4.9
	ステップ4	PYRNA 0.66g/kg	Day1	Pre	6	4.08	0.10	4.0	4.05	4.2
				30min	6	4.02	0.32	3.7	3.95	4.6
				1hr	6	3.92	0.35	3.6	3.85	4.6
				2hr	6	3.80	0.17	3.7	3.70	4.1
				4hr	6	3.83	0.41	3.4	3.75	4.6
				8hr	6	3.72	0.29	3.4	3.75	4.1
			Day2	24hr	6	3.95	0.35	3.7	3.85	4.6
		対照薬	Day1	Pre	2	4.05	0.07	4.0	4.05	4.1
				30min	2	4.00	0.28	3.8	4.00	4.2
				1hr	2	3.95	0.21	3.8	3.95	4.1
				2hr	2	4.05	0.07	4.0	4.05	4.1
				4hr	2	4.00	0.28	3.8	4.00	4.2
				8hr	2	3.85	0.21	3.7	3.85	4.0
			Day2	24hr	2	4.20	0.14	4.1	4.20	4.3
クロール [mEq/L]	ステップ1	PYRNA 0.08g/kg	Day1	Pre	6	104.7	1.0	103	105.0	106
				30min	6	104.0	0.6	103	104.0	105
				1hr	6	103.3	0.8	102	103.5	104
				2hr	6	103.8	1.5	102	103.5	106
				4hr	6	103.7	1.0	103	103.0	105
				8hr	6	104.0	1.4	102	104.0	106
			Day2	24hr	6	104.0	1.3	103	103.5	106
		対照薬	Day1	Pre	2	105.5	0.7	105	105.5	106
				30min	2	105.5	0.7	105	105.5	106
				1hr	2	105.5	0.7	105	105.5	106
				2hr	2	105.5	0.7	105	105.5	106
				4hr	2	105.0	0.0	105	105.0	105
				8hr	2	105.5	0.7	105	105.5	106

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max
			Day2	24hr	2	103.5	0.7	103	103.5	104
	ステップ2	PYRNA 0.17g/kg	Day1	Pre	6	102.8	2.9	98	103.5	106
				30min	6	100.5	3.3	97	100.0	105
				1hr	6	101.2	2.6	97	102.0	104
				2hr	6	100.8	1.8	99	100.0	104
				4hr	6	101.5	2.1	98	101.5	104
				8hr	6	97.3	4.4	92	96.5	103
			Day2	24hr	6	102.5	1.6	100	103.0	104
		対照薬	Day1	Pre	2	104.5	3.5	102	104.5	107
				30min	2	101.5	9.2	95	101.5	108
				1hr	2	99.5	0.7	99	99.5	100
				2hr	2	99.5	6.4	95	99.5	104
				4hr	2	103.0	1.4	102	103.0	104
				8hr	2	102.5	3.5	100	102.5	105
			Day2	24hr	2	103.5	2.1	102	103.5	105
クローール [mEq/L]	ステップ3	PYRNA 0.33g/kg	Day1	Pre	6	106.3	1.4	104	106.5	108
				30min	6	106.0	1.8	103	106.5	108
				1hr	6	105.5	1.4	104	105.5	107
				2hr	6	105.3	1.2	104	105.5	107
				4hr	6	105.0	1.4	103	105.0	107
				8hr	6	106.2	1.9	104	105.5	109
			Day2	24hr	6	105.0	3.0	102	104.5	109
		対照薬	Day1	Pre	2	105.5	0.7	105	105.5	106
				30min	2	105.0	0.0	105	105.0	105
				1hr	2	105.0	0.0	105	105.0	105
				2hr	2	105.5	0.7	105	105.5	106
				4hr	2	105.0	0.0	105	105.0	105
				8hr	2	106.5	0.7	106	106.5	107
			Day2	24hr	2	106.5	0.7	106	106.5	107
	ステップ4	PYRNA 0.66g/kg	Day1	Pre	6	105.2	1.5	103	105.5	107
				30min	6	104.0	2.1	102	103.5	108
				1hr	6	104.0	1.8	102	103.5	107
				2hr	6	104.7	1.8	103	104.0	108
				4hr	6	103.5	1.8	101	103.0	106
				8hr	6	104.0	1.9	102	104.0	107
			Day2	24hr	6	104.2	1.7	102	104.0	107
		対照薬	Day1	Pre	2	103.0	1.4	102	103.0	104
				30min	2	102.0	1.4	101	102.0	103
				1hr	2	102.0	1.4	101	102.0	103
				2hr	2	102.5	0.7	102	102.5	103
				4hr	2	102.0	0.0	102	102.0	102

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max
				8hr	2	103.5	0.7	103	103.5	104
			Day2	24hr	2	103.0	0.0	103	103.0	103

表 11.4.3-2 臨床薬理評価項目の要約(3)；反復投与パート

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Time point	N	Mean	SD	Min	Median	Max
乳酸 [mg/dL]	ステップ1	対照薬	Day1	Pre	3	5.73	1.55	4.6	5.10	7.5
				5min	3	10.20	5.37	7.0	7.20	16.4
				10min	3	10.83	4.23	8.0	8.80	15.7
				20min	3	8.67	3.42	6.4	7.00	12.6
				30min	3	8.30	2.42	6.9	6.90	11.1
				45min	3	7.50	1.04	6.9	6.90	8.7
				1hr	3	6.33	1.10	5.7	5.70	7.6
				1.5hr	3	5.33	0.42	5.0	5.20	5.8
				2hr	3	4.83	0.72	4.0	5.20	5.3
				4hr	3	4.93	0.67	4.5	4.60	5.7
				10hr	3	4.97	1.33	4.1	4.30	6.5
			Day2	Pre	3	5.73	3.44	3.7	3.80	9.7
			Day3	Pre	3	6.83	1.99	4.6	7.50	8.4
			Day4	Pre	3	6.23	2.70	3.5	6.30	8.9
			Day5	Pre	3	8.37	1.86	6.4	8.60	10.1
			Day6	Pre	3	7.03	3.21	3.7	7.30	10.1
			Day7	Pre	3	6.90	0.52	6.6	6.60	7.5
				5min	3	14.03	5.97	10.1	11.10	20.9
				10min	3	14.47	6.61	10.5	10.80	22.1
				20min	3	11.87	6.97	6.7	9.10	19.8
				30min	3	11.47	3.82	8.6	10.00	15.8
				45min	3	9.37	1.76	7.5	9.60	11.0
				1hr	3	7.87	1.15	6.7	7.90	9.0
				1.5hr	3	6.87	1.66	5.3	6.70	8.6
				2hr	3	6.23	2.17	4.6	5.40	8.7
				4hr	3	6.93	1.55	5.8	6.30	8.7
				10hr	3	7.60	3.00	4.6	7.60	10.6
			Day8	24hr	3	7.50	1.44	6.3	7.10	9.1
乳酸 [mg/dL]	ステップ1	PYRNA 0.5 g/kg/day	Day1	Pre	6	4.45	1.78	2.9	3.50	7.1
				5min	6	11.78	1.64	10.1	11.50	14.8
				10min	6	12.68	2.16	11.1	12.10	17.0
				20min	6	12.08	1.64	10.6	11.40	14.4
				30min	6	9.97	2.17	7.3	9.30	13.2
				45min	6	9.67	0.80	8.7	9.65	10.8
				1hr	6	8.68	1.06	6.7	8.85	9.8
				1.5hr	6	7.42	0.63	6.4	7.55	8.0

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Time point	N	Mean	SD	Min	Median	Max
				2hr	6	7.67	1.75	5.9	7.20	11.0
				4hr	6	5.32	0.95	4.4	4.95	7.1
				10hr	6	5.88	2.00	4.3	5.40	9.8
			Day2	Pre	6	4.37	1.43	2.5	4.15	6.9
			Day3	Pre	6	6.52	2.00	4.4	5.90	9.7
			Day4	Pre	6	9.18	3.82	4.7	8.55	16.2
			Day5	Pre	6	8.60	2.21	4.8	9.00	11.5
			Day6	Pre	6	8.22	1.65	5.2	8.35	9.7
			Day7	Pre	6	8.40	1.34	6.5	8.75	9.9
				5min	6	14.72	3.16	10.7	14.65	18.7
				10min	6	14.60	3.31	10.3	14.90	19.2
				20min	6	13.57	3.21	9.8	13.40	17.4
				30min	6	13.70	2.63	10.8	13.50	17.0
				45min	6	11.63	1.52	9.2	11.70	13.9
				1hr	6	10.22	2.43	8.3	9.60	15.0
				1.5hr	6	9.60	2.87	7.6	8.80	15.3
				2hr	6	8.72	2.50	7.1	7.65	13.6
				4hr	6	6.57	0.85	5.7	6.40	7.6
				10hr	6	7.83	1.88	6.5	7.10	11.6
			Day8	24hr	6	7.50	1.83	4.8	7.45	10.5
乳酸 [mg/dL]	ステップ1	PYRNA 1.0 g/kg/day	Day1	Pre	6	4.80	1.10	3.9	4.25	6.4
				5min	6	10.43	2.16	8.5	9.45	13.9
				10min	6	11.12	1.89	9.7	10.05	13.6
				20min	6	9.52	2.02	7.2	9.05	12.9
				30min	6	9.70	2.11	7.6	8.85	12.6
				45min	6	8.47	2.04	6.2	8.30	11.4
				1hr	6	8.02	1.18	6.7	7.90	9.5
				1.5hr	6	8.08	1.90	6.0	8.00	10.3
				2hr	6	7.82	2.92	5.5	6.55	13.0
				4hr	6	8.70	2.27	6.2	8.55	12.4
				10hr	6	6.70	1.66	4.8	6.95	9.1
			Day2	Pre	6	7.98	2.20	4.9	7.95	10.6
			Day3	Pre	6	9.55	2.88	6.3	9.55	12.5
			Day4	Pre	6	8.35	2.09	5.5	8.40	10.7
			Day5	Pre	6	9.53	2.40	6.9	9.55	12.0
			Day6	Pre	6	9.02	1.95	6.7	8.60	12.6
			Day7	Pre	6	9.77	1.95	6.2	9.90	11.8
				5min	6	14.07	2.70	11.6	13.35	19.2
				10min	6	12.13	2.33	9.8	11.40	16.3
				20min	6	11.72	2.14	10.0	10.75	15.2
				30min	6	11.78	1.99	9.3	11.75	14.5
				45min	6	10.67	2.20	7.5	10.95	13.2
				1hr	6	10.05	2.24	6.7	10.15	12.5

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Time point	N	Mean	SD	Min	Median	Max
				1.5hr	6	9.70	2.55	7.1	9.50	14.0
				2hr	6	9.25	1.63	7.4	9.20	11.9
				4hr	6	7.63	1.18	6.2	7.50	9.1
				10hr	6	8.17	1.78	6.5	7.80	11.4
			Day8	24hr	6	9.83	2.66	7.8	8.95	14.8
乳酸 [mg/dL]	ステップ2	PYRNA 2.0g/kg/day	Day1	Pre	6	7.80	2.10	6.2	6.65	11.3
				5min	6	15.27	2.27	12.8	14.80	17.9
				10min	6	17.12	1.35	15.0	17.10	19.2
				20min	6	18.27	2.30	15.2	18.50	20.4
				30min	6	15.78	2.08	13.0	15.30	19.0
				45min	6	14.27	1.89	12.1	14.35	16.4
				1hr	6	12.68	1.38	11.2	12.55	14.5
				1.5hr	6	11.57	1.12	10.3	11.60	12.8
				2hr	6	11.60	1.10	10.2	11.65	12.9
				4hr	6	11.68	2.02	8.0	12.05	14.2
				10hr	6	9.95	2.07	7.9	9.50	13.3
			Day2	Pre	6	8.12	2.85	5.4	7.75	12.2
			Day3	Pre	0					
			Day4	Pre	0					
			Day5	Pre	0					
			Day6	Pre	0					
			Day7	Pre	0					
				5min	0					
				10min	0					
				20min	0					
				30min	0					
				45min	0					
				1hr	0					
				1.5hr	0					
				2hr	0					
				4hr	0					
				10hr	0					
			Day8	24hr	0					
L/P比[-]	ステップ1	対照薬	Day1	Pre	3	11.855	4.520	8.72	9.808	17.04
				5min	3	13.857	8.907	8.47	8.962	24.14
				10min	3	12.317	4.893	9.24	9.756	17.96
				20min	3	8.761	0.542	8.14	9.014	9.13
				30min	3	9.467	0.847	8.52	9.737	10.15
				45min	3	11.747	3.438	9.32	10.235	15.68
				1hr	3	10.692	1.961	9.50	9.620	12.95
				1.5hr	3	9.615	1.928	8.39	8.621	11.84
				2hr	3	11.534	4.094	8.89	9.464	16.25
				4hr	3	16.349	10.796	9.05	11.250	28.75

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Time point	N	Mean	SD	Min	Median	Max
				10hr	3	14.358	5.724	11.03	11.081	20.97
			Day2	Pre	3	12.074	3.855	9.70	10.000	16.52
			Day3	Pre	3	13.538	7.264	8.84	9.868	21.90
			Day4	Pre	3	10.854	1.543	9.27	10.938	12.35
			Day5	Pre	3	22.019	18.290	9.44	13.617	43.00
			Day6	Pre	3	11.168	2.128	9.02	11.212	13.27
			Day7	Pre	3	15.106	10.740	8.52	9.296	27.50
				5min	3	15.287	8.703	9.17	11.443	25.25
				10min	3	14.789	8.961	9.06	10.194	25.12
				20min	3	9.787	1.399	8.67	9.340	11.36
				30min	3	16.368	10.572	10.00	10.533	28.57
				45min	3	16.863	10.590	10.71	10.784	29.09
				1hr	3	13.995	6.885	9.89	10.152	21.94
				1.5hr	3	15.060	9.530	9.31	9.815	26.06
				2hr	3	14.039	9.386	8.06	9.200	24.86
				4hr	3	20.710	16.332	10.50	12.083	39.55
				10hr	3	15.966	9.135	10.22	11.176	26.50
			Day8	24hr	3	14.051	4.463	10.60	12.466	19.09
L/P比[-]	ステップ1	PYRNA 0.5 g/kg/day	Day1	Pre	6	10.169	2.047	7.95	10.132	13.60
				5min	6	9.145	1.745	6.61	9.537	10.86
				10min	6	9.629	1.988	6.97	10.261	12.08
				20min	6	7.060	0.482	6.35	7.059	7.71
				30min	6	6.959	0.364	6.45	7.002	7.52
				45min	6	7.996	1.010	7.15	7.590	9.59
				1hr	6	8.863	2.375	7.36	7.457	12.99
				1.5hr	6	7.767	0.478	7.13	7.882	8.23
				2hr	6	10.555	2.215	7.47	10.879	13.10
				4hr	6	13.435	3.126	8.77	14.424	16.51
				10hr	6	17.080	9.519	9.35	13.254	33.79
			Day2	Pre	6	11.710	2.583	8.91	10.766	15.33
			Day3	Pre	6	13.815	3.222	10.48	13.529	17.32
			Day4	Pre	6	13.032	3.600	9.76	11.965	19.76
			Day5	Pre	6	15.184	4.354	10.48	14.430	23.00
			Day6	Pre	6	12.580	3.078	9.20	11.703	17.32
			Day7	Pre	6	11.196	2.783	8.18	10.741	15.77
				5min	6	12.254	2.937	8.35	13.858	14.67
				10min	6	11.514	2.547	7.97	12.093	14.63
				20min	6	8.865	1.142	7.73	8.628	10.93
				30min	6	11.286	2.260	8.36	11.849	14.00
				45min	6	11.408	2.407	8.58	11.764	14.55
				1hr	6	9.868	1.759	7.68	10.285	12.20
				1.5hr	6	10.746	2.610	7.60	10.876	13.78
				2hr	6	10.250	1.704	8.37	10.130	12.64

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Time point	N	Mean	SD	Min	Median	Max
				4hr	6	12.260	3.153	8.83	12.360	17.14
				10hr	6	12.402	3.876	7.69	12.320	17.32
			Day8	24hr	6	12.602	1.959	10.27	12.663	15.29
L/P比[-]	ステップ1	PYRNA 1.0 g/kg/day	Day1	Pre	6	12.315	3.889	7.92	11.981	18.70
				5min	6	10.102	2.956	7.09	9.678	15.18
				10min	6	11.523	3.959	7.21	10.868	17.00
				20min	6	7.424	0.744	6.49	7.514	8.38
				30min	6	7.804	0.859	6.55	7.774	9.13
				45min	6	9.274	1.851	7.30	8.735	11.89
				1hr	6	9.633	1.795	7.50	9.550	12.77
				1.5hr	6	8.240	1.326	6.79	8.063	10.52
				2hr	6	10.763	4.857	6.49	9.092	19.79
				4hr	6	13.825	4.691	8.49	13.321	21.50
				10hr	6	17.540	7.538	9.61	16.486	28.85
			Day2	Pre	6	17.487	9.177	8.91	15.500	34.35
			Day3	Pre	6	17.554	8.851	10.27	12.564	29.76
			Day4	Pre	6	16.671	5.087	11.56	15.543	24.69
			Day5	Pre	6	17.662	4.642	11.54	18.056	25.00
			Day6	Pre	6	15.105	3.837	10.91	14.800	19.33
			Day7	Pre	6	13.661	4.729	8.45	11.958	20.87
				5min	6	16.048	7.250	9.85	12.819	28.51
				10min	6	13.228	5.254	9.59	11.265	23.57
				20min	6	9.145	0.725	8.54	8.905	10.56
				30min	6	12.914	4.124	9.69	11.408	20.48
				45min	6	12.628	3.747	9.20	11.794	18.21
				1hr	6	11.309	2.751	8.59	10.755	15.24
				1.5hr	6	11.358	4.393	8.27	9.690	19.72
				2hr	6	9.977	2.390	7.18	9.527	14.34
				4hr	6	13.406	4.884	8.64	12.099	20.47
				10hr	6	13.364	4.848	8.19	12.769	21.11
			Day8	24hr	6	15.945	2.920	12.11	16.430	19.81
L/P比[-]	ステップ2	PYRNA 2.0g/kg/day	Day1	Pre	6	20.717	7.004	12.99	20.074	31.00
				5min	6	13.474	2.570	10.60	13.128	16.27
				10min	6	13.912	3.365	9.07	13.666	18.28
				20min	6	11.035	2.044	8.12	10.827	14.52
				30min	6	10.845	1.219	9.07	10.921	12.65
				45min	6	10.875	1.115	9.71	10.660	12.42
				1hr	6	11.204	2.320	8.11	10.921	13.98
				1.5hr	6	9.568	2.168	7.41	9.006	13.13
				2hr	6	9.210	2.364	6.40	8.484	12.93
				4hr	6	13.056	1.957	10.99	13.117	16.34
				10hr	6	22.622	5.833	15.24	22.871	29.38

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Time point	N	Mean	SD	Min	Median	Max
			Day2	Pre	6	17.309	2.821	13.26	17.274	20.77
			Day3	Pre	0					
			Day4	Pre	0					
			Day5	Pre	0					
			Day6	Pre	0					
			Day7	Pre	0					
				5min	0					
				10min	0					
				20min	0					
				30min	0					
				45min	0					
				1hr	0					
				1.5hr	0					
				2hr	0					
				4hr	0					
				10hr	0					
			Day8	24hr	0					
ケトン体比 [-]	ステップ1	対照薬	Day1	Pre	3	0.64	0.21	0.4	0.61	0.9
				30min	3	2.45	0.81	1.6	2.58	3.2
				1hr	3	2.52	0.70	1.9	2.40	3.3
				2hr	3	2.90	0.70	2.2	3.00	3.6
				4hr	3	1.14	0.42	0.9	0.93	1.6
				10hr	3	0.56	0.07	0.5	0.57	0.6
			Day2	Pre	3	0.55	0.08	0.5	0.51	0.6
			Day7	Pre	3	0.82	0.07	0.8	0.78	0.9
				30min	3	2.01	0.78	1.1	2.36	2.6
				1hr	3	2.30	0.61	1.7	2.36	2.9
				2hr	3	2.07	0.25	1.8	2.11	2.3
				4hr	3	0.93	0.46	0.6	0.71	1.5
				10hr	3	0.79	0.09	0.7	0.79	0.9
			Day8	24hr	3	0.62	0.16	0.5	0.63	0.8
ケトン体比 [-]	ステップ1	PYRNA 0.5g/kg/Day	Day1	Pre	6	0.44	0.10	0.3	0.44	0.6
				30min	6	1.33	0.27	0.9	1.44	1.6
				1hr	6	1.64	0.34	1.1	1.63	2.1
				2hr	6	1.78	0.31	1.4	1.72	2.4
				4hr	6	1.31	0.43	0.7	1.36	1.8
				10hr	6	0.49	0.18	0.3	0.43	0.8
			Day2	Pre	6	0.46	0.13	0.3	0.43	0.7
			Day7	Pre	6	0.62	0.18	0.4	0.60	0.9
				30min	6	0.93	0.25	0.7	0.91	1.4
				1hr	6	1.22	0.27	0.9	1.17	1.7
				2hr	6	1.45	0.54	0.6	1.50	2.0

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Time point	N	Mean	SD	Min	Median	Max
				4hr	6	1.25	0.49	0.7	1.21	2.0
				10hr	6	0.87	0.30	0.3	0.94	1.1
			Day8	24hr	6	0.55	0.13	0.3	0.57	0.7
ケトン体比 [-]	ステップ1	PYRNA 1.0g/kg/Day	Day1	Pre	6	0.57	0.12	0.4	0.56	0.8
				30min	6	1.48	0.43	1.0	1.53	2.0
				1hr	6	1.47	0.41	0.9	1.64	1.9
				2hr	6	1.43	0.32	1.1	1.44	1.9
				4hr	6	1.28	0.28	1.0	1.22	1.7
				10hr	6	0.63	0.20	0.4	0.53	1.0
			Day2	Pre	6	0.51	0.10	0.4	0.50	0.7
			Day7	Pre	6	0.65	0.07	0.6	0.67	0.7
				30min	6	1.02	0.23	0.7	1.06	1.3
				1hr	6	1.02	0.26	0.7	1.03	1.4
				2hr	6	1.20	0.19	0.9	1.18	1.5
				4hr	6	1.18	0.21	0.9	1.17	1.4
				10hr	6	0.99	0.09	0.9	0.95	1.2
			Day8	24hr	6	0.61	0.10	0.5	0.58	0.7
ケトン体比 [-]	ステップ2	PYRNA 2.0g/kg/Day	Day1	Pre	6	0.30	0.09	0.2	0.34	0.4
				30min	6	0.54	0.16	0.4	0.47	0.8
				1hr	6	0.59	0.20	0.4	0.49	0.9
				2hr	6	0.67	0.13	0.5	0.67	0.9
				4hr	6	0.59	0.07	0.5	0.61	0.7
				10hr	6	0.36	0.09	0.3	0.31	0.5
			Day2	Pre	6	0.28	0.05	0.2	0.27	0.4
			Day7	Pre	0					
				30min	0					
				1hr	0					
				2hr	0					
				4hr	0					
				10hr	0					
			Day8	24hr	0					
ナトリウム [mEq/L]	ステップ1	対照薬	Day1	Pre	3	136.7	0.6	136	137.0	137
				30min	3	136.7	0.6	136	137.0	137
				1hr	3	137.0	0.0	137	137.0	137
				2hr	3	135.7	0.6	135	136.0	136
				4hr	3	136.3	0.6	136	136.0	137
				10hr	3	136.3	1.2	135	137.0	137
			Day2	Pre	3	137.7	1.5	136	138.0	139
			Day7	Pre	3	137.7	0.6	137	138.0	138
				30min	3	138.3	0.6	138	138.0	139
				1hr	3	139.0	1.0	138	139.0	140

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Time point	N	Mean	SD	Min	Median	Max			
				2hr	3	138.7	1.2	138	138.0	140			
				4hr	3	138.7	0.6	138	139.0	139			
				10hr	3	138.0	1.0	137	138.0	139			
			Day8	24hr	3	139.7	0.6	139	140.0	140			
ナトリウム [mEq/L]	ステップ1	PYRNA 0.5g/kg/Day	Day1	Pre	6	137.0	1.3	136	136.5	139			
				30min	6	137.8	1.0	137	137.5	139			
				1hr	6	138.0	0.9	137	138.0	139			
							2hr	6	138.3	1.4	137	138.0	140
							4hr	6	137.3	1.9	135	137.0	140
							10hr	6	138.7	0.8	138	138.5	140
						Day2	Pre	6	138.0	2.0	136	138.0	141
						Day7	Pre	6	139.3	1.6	138	139.0	142
							30min	6	139.5	2.0	137	140.5	141
							1hr	6	139.8	1.2	138	140.0	141
							2hr	6	139.8	1.7	138	140.0	142
							4hr	6	139.3	1.5	137	140.0	141
							10hr	6	139.5	1.5	137	139.5	141
						Day8	24hr	6	139.7	1.4	138	140.0	141
			ナトリウム [mEq/L]	ステップ1	PYRNA 1.0g/kg/Day	Day1	Pre	6	136.8	2.3	133	137.0	139
30min	6	138.3					2.7	134	138.5	142			
1hr	6	138.7					2.1	135	139.0	141			
							2hr	6	139.0	2.1	136	139.0	142
							4hr	6	139.2	2.5	135	139.5	142
							10hr	6	140.0	2.2	136	141.0	142
						Day2	Pre	6	140.0	2.1	136	140.5	142
						Day7	Pre	6	139.3	0.8	138	139.5	140
							30min	6	141.8	1.3	140	142.0	143
							1hr	6	141.0	1.1	139	141.0	142
							2hr	6	141.7	0.8	141	141.5	143
							4hr	6	140.3	0.8	139	140.5	141
							10hr	6	140.5	1.0	139	140.5	142
						Day8	24hr	6	140.0	1.1	138	140.0	141
ナトリウム [mEq/L]	ステップ2	PYRNA 2.0g/kg/Day				Day1	Pre	6	139.7	2.0	138	139.0	143
			30min	6	142.3		1.9	139	142.5	144			
			1hr	6	143.3		1.5	142	143.0	145			
							2hr	6	143.0	2.0	141	142.0	146
							4hr	6	142.5	1.6	141	142.0	145
							10hr	6	143.0	0.9	142	143.0	144
						Day2	Pre	6	142.2	1.2	141	142.0	144
						Day7	Pre	0					
							30min	0					

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Time point	N	Mean	SD	Min	Median	Max			
				1hr	0								
				2hr	0								
				4hr	0								
				10hr	0								
			Day8	24hr	6	141.2	0.8	140	141.0	142			
カリウム [mEq/L]	ステップ1	対照薬	Day1	Pre	3	3.90	0.17	3.8	3.80	4.1			
				30min	3	3.73	0.12	3.6	3.80	3.8			
				1hr	3	3.87	0.15	3.7	3.90	4.0			
							2hr	3	3.93	0.12	3.8	4.00	4.0
							4hr	3	4.03	0.06	4.0	4.00	4.1
							10hr	3	3.90	0.20	3.7	3.90	4.1
						Day2	Pre	3	4.13	0.25	3.9	4.10	4.4
						Day7	Pre	3	3.87	0.15	3.7	3.90	4.0
							30min	3	3.63	0.12	3.5	3.70	3.7
							1hr	3	3.73	0.12	3.6	3.80	3.8
							2hr	3	3.83	0.15	3.7	3.80	4.0
							4hr	3	3.93	0.12	3.8	4.00	4.0
							10hr	3	3.90	0.10	3.8	3.90	4.0
						Day8	24hr	3	3.87	0.35	3.5	3.90	4.2
			カリウム [mEq/L]	ステップ1	PYRNA 0.5g/kg/Day	Day1	Pre	6	3.92	0.19	3.7	3.85	4.2
30min	6	3.77					0.16	3.6	3.75	4.0			
1hr	6	3.80					0.21	3.6	3.75	4.1			
							2hr	6	3.87	0.16	3.6	3.90	4.1
							4hr	6	3.87	0.14	3.7	3.90	4.0
							10hr	6	3.72	0.24	3.3	3.70	4.0
						Day2	Pre	6	3.93	0.36	3.6	3.85	4.6
						Day7	Pre	6	3.88	0.23	3.7	3.80	4.3
							30min	6	3.57	0.22	3.3	3.55	3.9
							1hr	6	3.72	0.29	3.4	3.65	4.2
							2hr	6	3.68	0.17	3.4	3.70	3.9
							4hr	6	3.82	0.08	3.7	3.80	3.9
							10hr	6	3.82	0.08	3.7	3.80	3.9
						Day8	24hr	6	4.03	0.27	3.7	4.00	4.4
カリウム [mEq/L]	ステップ1	PYRNA 1.0g/kg/Day				Day1	Pre	6	3.90	0.18	3.6	3.95	4.1
			30min	6	3.68		0.23	3.4	3.75	3.9			
			1hr	6	3.78		0.21	3.4	3.85	4.0			
							2hr	6	3.85	0.12	3.7	3.90	4.0
							4hr	6	3.92	0.12	3.7	3.95	4.0
							10hr	6	3.60	0.11	3.5	3.60	3.7
						Day2	Pre	6	3.73	0.15	3.5	3.80	3.9
						Day7	Pre	6	3.67	0.16	3.4	3.70	3.8

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Time point	N	Mean	SD	Min	Median	Max
				30min	6	3.45	0.21	3.2	3.40	3.7
				1hr	6	3.57	0.21	3.4	3.50	3.9
				2hr	6	3.58	0.19	3.3	3.65	3.8
				4hr	6	3.73	0.14	3.5	3.75	3.9
				10hr	6	3.62	0.18	3.4	3.60	3.9
			Day8	24hr	6	3.90	0.13	3.7	3.95	4.0
カリウム [mEq/L]	ステップ2	PYRNA 2.0g/kg/Day	Day1	Pre	6	4.12	0.33	3.7	4.05	4.6
				30min	6	3.80	0.24	3.4	3.90	4.0
				1hr	6	3.82	0.28	3.4	3.80	4.2
				2hr	6	3.73	0.20	3.4	3.80	3.9
				4hr	6	3.80	0.09	3.7	3.80	3.9
				10hr	6	3.82	0.35	3.4	3.75	4.4
			Day2	Pre	6	3.78	0.35	3.4	3.80	4.3
			Day7	Pre	0					
				30min	0					
				1hr	0					
				2hr	0					
				4hr	0					
				10hr	0					
			Day8	24hr	6	3.75	0.27	3.4	3.75	4.2
クロール [mEq/L]	ステップ1	対照薬	Day1	Pre	3	104.7	1.2	104	104.0	106
				30min	3	105.0	1.0	104	105.0	106
				1hr	3	104.7	1.2	104	104.0	106
				2hr	3	105.0	1.7	104	104.0	107
				4hr	3	105.3	1.5	104	105.0	107
				10hr	3	105.0	2.0	103	105.0	107
			Day2	Pre	3	105.3	2.5	103	105.0	108
			Day7	Pre	3	105.0	0.0	105	105.0	105
				30min	3	106.0	1.0	105	106.0	107
				1hr	3	106.0	1.0	105	106.0	107
				2hr	3	106.0	1.0	105	106.0	107
				4hr	3	105.3	0.6	105	105.0	106
				10hr	3	105.0	2.0	103	105.0	107
			Day8	24hr	3	105.0	1.0	104	105.0	106
クロール [mEq/L]	ステップ1	PYRNA 0.5g/kg/Day	Day1	Pre	6	104.3	1.5	103	104.0	107
				30min	6	104.3	1.2	103	104.5	106
				1hr	6	104.3	1.8	103	103.5	107
				2hr	6	103.8	1.3	102	104.0	106
				4hr	6	103.0	1.3	101	103.0	105
				10hr	6	103.2	2.3	99	103.5	106
			Day2	Pre	6	103.5	2.1	100	104.5	105

検査項目	投与群	投与治験薬	Day	Time point	N	Mean	SD	Min	Median	Max
			Day7	Pre	6	103.7	1.0	102	104.0	105
				30min	6	103.3	2.0	100	104.0	105
				1hr	6	103.5	1.9	101	103.5	106
				2hr	6	103.0	2.0	100	103.0	105
				4hr	6	103.5	2.1	100	103.5	106
				10hr	6	103.3	2.0	101	103.0	106
			Day8	24hr	6	102.7	2.3	99	103.5	105
クロール [mEq/L]	ステップ1	PYRNA 1.0g/kg/Day	Day1	Pre	6	104.5	1.6	102	105.0	106
				30min	6	104.5	1.5	103	104.5	107
				1hr	6	103.7	1.8	101	104.5	105
				2hr	6	103.5	1.0	102	103.5	105
				4hr	6	103.0	1.1	101	103.0	104
				10hr	6	102.5	2.1	100	103.0	105
			Day2	Pre	6	103.0	1.1	102	103.0	104
			Day7	Pre	6	102.8	2.0	100	102.5	106
				30min	6	104.0	2.5	102	103.0	109
				1hr	6	103.3	2.2	101	103.0	107
				2hr	6	103.7	1.5	102	104.0	106
				4hr	6	102.5	1.6	100	102.5	105
				10hr	6	103.2	1.9	100	103.5	105
			Day8	24hr	6	103.8	1.9	102	103.5	107
クロール [mEq/L]	ステップ2	PYRNA 2.0g/kg/Day	Day1	Pre	6	106.0	3.0	104	105.0	112
				30min	6	105.8	1.5	104	105.5	108
				1hr	6	106.5	2.1	104	106.0	109
				2hr	6	105.7	2.3	102	105.5	109
				4hr	6	104.8	2.0	102	105.0	107
				10hr	6	103.8	1.3	102	104.0	106
			Day2	Pre	6	103.2	1.5	101	103.5	105
			Day7	Pre	0					
				30min	0					
				1hr	0					
				2hr	0					
				4hr	0					
				10hr	0					
			Day8	24hr	6	103.0	1.1	101	103.0	104

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 $AUC_{0-4} = 0.911$ hr*mg/dL、 $C_{max} = 0.422$ mg/dL、 $T_{max} = 0.653$ hr。ステップ2では $AUC_{0-4} = 0.560$ hr*mg/dL、 $C_{max} = 0.765$ mg/dL、 $t_{max} = 0.833$ hr。ステップ3では $AUC_{0-4} = 0.651$ hr*mg/dL、 $C_{max} = 0.752$ mg/dL、 $t_{max} = 0.833$ hr。ステップ4では $AUC_{0-4} = 3.210$ hr*mg/dL、 $C_{max} = 1.883$ mg/dL、 $t_{max} = 0.611$ 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性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_{0-4} 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_{0-4} 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、内因性のビルビン酸血中濃度が高く、またその変動も大きいこと、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 $Ae = 4.016$ mg、 $Ae \% = 0.0378$ %、 $CL_R = 0.4748$ dL/hr、 $Af = 0.027$ mg、 $Af \% = 0.0003$ % となり、投与後 $Ae = 2.635$ mg、 $Ae \% = 0.0253$ %、 $CL_R = 0.3211$ dL/hr、 $Af = 0.050$ mg、 $Af \% = 0.0005$ % 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、 $AUC_{0-4} = 0.518$ hr*mg/dL、 $C_{max} = 0.283$ mg/dL、 $t_{max} = 2.167$ 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、 $AUC_{0-4} = 2.294$ hr*mg/dL、 $C_{max} = 0.845$ mg/dL、 $t_{max} = 0.083$ 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、 $AUC_{0-4} = 1.75046$ 、 $C_{max} = 0.53604$ 、 $T_{max} = 26.00000$ 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_{0-4} 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_{0-4} 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ルビン酸の濃度が高く、変動も大きいことが原因していると考えられる。また、 AUC_{0-4} の大きな上昇は、ビルビン酸の吸収促進か、食事時のビルビン酸の影響かが考察されることであるが、糞中ビルビン酸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、食事時のビルビン酸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_{0-4} 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 $AUC_{0-4} = 1.596$ hr*mg/dL、 $C_{max} = 1.320$ mg/dL、 $t_{max} = 0.306$ hr、Day-7 の $AUC_{0-4} = 1.816$ hr*mg/dL、 $C_{max} = 1.135$ mg/dL、 $t_{max} = 0.306$ hr であった。一方、PYRNA 1.0 g/kg/day 投与群では、Day-1 の $AUC_{0-4} = 1.682$ hr*mg/dL、 $C_{max} = 0.918$ mg/dL、 $t_{max} = 0.333$ hr、Day-7 の $AUC_{0-4} = 1.777$ hr*mg/dL、 $C_{max} = 0.857$ mg/dL、 $t_{max} = 0.333$ 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_{0-4} 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_{0-4} 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_{0-4} 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_{0-4} 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、 $AUC_{0-4} = 3.115$ hr*mg/dL、 $C_{max} = 1.323$ mg/dL、 $T_{max} = 0.569$ 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、0.5g/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