

サデルガカプセル 100mg

CTD 第二部 – 非臨床概要

2.4 非臨床試験の概括評価

Total number of pages: 74

目 次

略号と用語の定義	6
1 非臨床試験計画概略	9
1.1 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に関する陳述	11
1.1.1 薬事規制状況	12
2 薬理試験	13
2.1 効力を裏付ける試験	13
2.2 副次的薬理試験	16
2.3 安全性薬理試験	16
2.3.1 エリグルスタットの心血管系試験	20
2.3.1.1 hERG チャンネルの電気生理	20
2.3.1.2 ナトリウムイオンチャネルの電気生理	20
2.3.1.3 カルシウムイオンチャネルの電気生理	20
2.3.1.4 Ex vivo 心臓活動電位再分極アッセイ	20
2.3.1.5 テレメーター装着覚醒イヌを用いた in vivo 心血管系試験	21
2.3.1.6 麻酔イヌを用いた心臓伝導試験	22
2.3.1.7 心血管系安全性薬理試験の要約	23
3 薬物動態試験	25
3.1 分析法	25
3.2 吸収	32
3.3 分布及び蛋白結合	33
3.4 代謝	33
3.5 消失及び排泄	34
3.6 薬物動態学的薬物相互作用	35
3.7 その他の薬物動態試験	36

4	毒性試験	37
4.1	単回投与（急性）毒性試験	37
4.2	反復投与（亜慢性及び慢性）毒性試験	39
4.2.1	消化器系	42
4.2.2	生殖毒性試験	43
4.2.2.1	受胎能及び発生毒性	47
4.2.2.2	雄性生殖器に対する影響	47
4.3	幼若動物を用いた毒性試験	49
4.4	遺伝毒性試験	50
4.5	がん原性試験	50
4.6	薬物乱用性評価	52
4.7	局所刺激性試験	53
4.8	抗原性試験	53
4.9	免疫毒性試験	53
4.10	代謝物に関する試験	54
4.10.1	エリグルスタット代謝物の薬理活性	54
4.10.2	エリグルスタット代謝物の安全性薬理試験	55
4.10.3	ヒト不均衡性代謝物の毒性	56
4.11	不純物に関する試験	57
4.12	新規添加剤 Candurin® Pearl Effect Color Silver Fine の安全性評価	57
4.12.1	用途及び情報	58
4.12.1.1	ケイ酸アルミニウムカリウム	58
4.12.1.2	酸化チタン	58
4.12.2	毒性試験	59
4.12.2.1	単回投与毒性	59
4.12.2.2	反復投与毒性	61
4.12.2.3	遺伝毒性	62
4.12.2.4	復帰突然変異試験	62
4.12.2.5	生殖発生毒性	63
4.12.2.6	その他の試験	66

4.12.2.7	ADI 及び PTWI	67
5	総括及び結論	69
5.1	毒性試験及び安全性薬理試験における標的器官の特定並びにヒトに対するリスクの推定	69
5.2	非臨床毒性試験から推定される安全域	70
5.3	総合的結論	71
参 考 文 献		73

表 目 次

表 1 - エリグルスタットの効力を裏付ける試験	15
表 2 - エリグルスタットの安全性薬理試験.....	18
表 3 - エリグルスタットの非臨床試験における心血管系への影響	24
表 4 - 薬物動態試験の概要	26
表 5 - 単回（急性）投与毒性試験	38
表 6 - 反復強制経口投与（亜慢性及び慢性）毒性試験	40
表 7 - 生殖発生毒性試験.....	44
表 8 - 遺伝毒性試験.....	50
表 9 - がん原性試験.....	51
表 10 - ミクロソーム及び無処理細胞におけるエリグルスタット代謝物の IC ₅₀ 平均値	55
表 11 - イオンチャネル分析におけるエリグルスタット代謝物の IC ₅₀ 平均値	56
表 12 - 本剤（エリグルスタット）のカプセル基剤の組成.....	57
表 13 - Candurin® Pearl Effect Color Silver Fine の成分・組成	57
表 14 - 酸化鉄（Fe ₂ O ₃ ）、酸化チタン（TiO ₂ ）及びミリスチン酸（myristic acid）でコーティングされたケイ酸アルミニウムカリウム（mica）を用いた急性毒性試験結果.....	60
表 15 - 酸化鉄（Fe ₂ O ₃ ）、酸化チタン（TiO ₂ ）でコーティングされたケイ酸アルミニウムカリウム（mica）を用いた遺伝毒性試験結果	63
表 16 - NOAEL 及び関連曝露量パラメータ	71

図 目 次

図 1 - スフィンゴ糖脂質の経路.....	14
------------------------	----

略号と用語の定義

ADI	一日摂取許容量 (Acceptable Daily Intake)
ADME	吸収、分布、代謝及び排泄 (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
APD	活動電位持続時間 (Action Potential Duration)
AUC	曲線下面積 (Area under the curve)
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限大時間まで外挿したときの血漿中濃度時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration versus time curve from time zero extrapolated to infinity)
AUC_{0-12}	0 時間から投与 12 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration versus time curve from time zero to 12 hours postdose)
AUC_{0-t}	0 時間から投与後濃度測定が可能な最終時点までの濃度時間曲線下面積 (Area under the concentration versus time curve from time zero to the time of the last measurable concentration after dose administration)
AUC_{last}	0 時間から定量下限を上回る濃度が得られる最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time of the last concentration above the lower limit of quantification)
BID	1 日 2 回 (Bis in die [twice daily])
CHO	チャイニーズハムスター卵巣 (Chinese Hamster Ovary)
C_{max}	最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration)
CV	心血管 (Cardiovascular)
DALA	薬物乱用性評価 (Drug abuse and Liability Assessment)
ECG	心電図 (Electrocardiogram)
F	経口バイオアベイラビリティ (Oral bioavailability)
GCS	グルコシルセラミド合成酵素 (Glucosylceramide synthase)
GD1	ゴーシェ病 1 型 (Gaucher Disease Type 1)
GL-1	グルコシルセラミド (Glucosylceramide)
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (Good Laboratory Practice)
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (Human ether-a-go-go related gene)
IC_{50}	50% 阻害濃度 (Concentration that produces 50% inhibition of the target)
IP1	イノシトール 1 リン酸 (Inositol-1-phosphate)

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

IV	静脈内 (Intravenous)
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (The Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization Expert Committee on Food Additives)
KOP	κ オピオイド受容体 (Kappa Opioid Receptor)
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry)
LOEL	最小影響量 (Lowest observed effect level)
LSC	液体シンチレーション計数法 (Liquid scintillation counting)
MOP	μ オピオイド受容体 (Mu Opioid Receptor)
MRD	最大脱分極速度 (Maximum Rate of Depolarization)
MTD	最大耐量 (Maximum Tolerated Dose)
NC	算出せず (Not Calculated)
NOAEL	無毒性量 (No observed adverse effect level)
NOEL	無影響量 (No observed effect level)
PK	薬物動態 (Pharmacokinetics)
PopPK	母集団薬物動態 (Population Pharmacokinetics)
PR	心電図におけるP波開始からR波開始までの時間 (Interval between the P wave onset and R wave onset of the electrocardiogram)
PTWI	暫定的耐容週間摂取量 (Provisional tolerable weekly intake)
QRS	心電図におけるQ波開始からS波開始までの時間 (interval between the Q wave onset and S wave onset of the electrocardiogram)
QT	心電図におけるQ波開始からT波開始までの時間 (interval between the Q wave onset and T wave onset of the electrocardiogram)
QTcF	Fridericia の式を用いて心拍数で補正した QT 間隔 (heart-rate corrected QT interval using Fridericia's formula)
QTcQ	動物固有の補正計数を用いて心拍数で補正した QT 間隔 (heart-rate corrected QT interval using an animal-specific correction factor)
QTcV	Van de Water の式を用いて心拍数で補正した QT 間隔 (heart-rate corrected QT interval using Van de Water's formula)
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー (Quantitative Whole-Body Autoradiography)
SOD	スーパーオキシドジスムターゼ ((Superoxide dismutase)
SRT	基質合成抑制療法 (Substrate reduction therapy)
TK	トキシコキネティクス (Toxicokinetics)
$t_{\max}$	最高血漿中濃度到達時間 (Time of maximum observed plasma concentration)

2.4 非臨床試験の概括評価
Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

UA	活動電位振幅 (Upstroke amplitude)
----	-----------------------------

1 非臨床試験計画概略

エリグルスタット酒石酸塩（Genz-112638、以下、エリグルスタット）の非臨床開発プログラムは、日米 EU 医薬品規制調和国際会議の医薬品開発ガイドラインに基づいて実施した。これらの試験で用いた原薬はいずれの場合においても、臨床試験用に生産され最終的には実生産で製造される原薬と物理的及び化学的に同等であった。同定された不純物、分解物及び代謝物についても、関連するガイドラインを遵守して評価した。原薬の不純物及びバッチの分析データについては、[Module 2.3.S の 4.4] 項を参照されたい。エリグルスタットは L-酒石酸塩であり、血漿中では遊離塩基の Genz-99067（活性本体）として存在する。Module 2.4 及び 2.6 を通して、薬物曝露量（血漿中濃度など）について述べる場合は Genz-99067 を使用し、その他の場合はエリグルスタットを使用している。

非臨床薬理試験において、エリグルスタットは *in vitro* でグルコシルセラミド（GL-1）合成を強力かつ特異的に阻害し、*in vivo* で正常マウス及びゴーシェ病 1 型（GD1）モデルマウスの GL-1 レベルをいずれも低下させたことから、エリグルスタットの作用機序に基づく薬理作用が確認された[Module 2.6.2 の 2.1]項及び[Module 2.6.2 の 2.2]項を参照のこと）。

エリグルスタットの非臨床試験として、これらの薬力学的試験並びに多数の申請用薬理試験及び毒性試験に加えて、包括的プログラムとして安全性薬理試験、薬物動態（PK）試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、単回投与（急性）及び反復投与（亜慢性及び慢性）毒性試験、幼若動物を用いた毒性試験及びがん原性試験を実施した。現在提案されている適応症の対象集団に小児は含まれていないが、小児を対象とした臨床試験計画の一部として、幼若動物を用いた毒性試験を実施した。がん原性試験は、マウス及びラットの 2 種類の動物種を用い、特別プロトコル査定の際に 2009 年 5 月 27 日に米国 FDA がん原性評価委員会（CAC）から示された助言及び用量選択方法に従って実施した。

さらに、動物よりヒトで多く生成することが判明したエリグルスタットの代謝物 1 種類について安全性確認のための試験を実施し、また *in silico* 構造毒性検索で警告構造が認められた 2 種類の不純物について遺伝毒性試験を実施した。代謝物に関するこれらの試験を 4.10 項に記載する。

亜慢性試験の投与レジメンは 1 日 1 回又は 2 回経口投与とした。慢性毒性試験における投与レジメンは、ラットでは 6 ヶ月間、イヌでは最長 1 年間の 1 日 1 回経口投与とした。用量範囲はラットで 5 ～ 50 mg/kg/日、イヌで 2 ～ 10 mg/kg/日とした。ラット又はイヌで認められた全身毒性は用量依存的かつ可逆的であり、概して軽度であった。エリグルスタットの安全性プロファイルに関連すると考えられる影響が消化管系、雄性生殖器系（ラットのみ）、肝臓（ラットのみ）リンパ節、胸腺及び脾臓並びに心血管系に認められた。ラット及びイヌを用いた慢性毒性試験のいずれにおいても、主として試

験最高用量（曝露量）で有害作用が認められた（ラット：50 mg/kg/日、血漿中 Genz-99067 曲線下面積（AUC）約 3000～4000 ng•hr/mL；イヌ：10 mg/kg/日、AUC 約 4000～5000 ng•hr/mL）。

エリグルスタットの PK 特性はマウス、ラット、イヌ及びサルを含む試験動物種の間ではほぼ一致しており、ヒトでも同様であった。経口バイオアベイラビリティはすべての動物種で低かった。マウス及びラットにおいて広範な組織分布がみられたが、脳、眼、精巣及び脊髄は例外であった。エリグルスタットは主としてマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝臓において *in vitro* 及び *in vivo* で速やかかつ広範に代謝された。放射能により同定されたヒトの全身循環血中代謝物はすべての動物種で認められた。

毒性試験において、消化管が主要標的臓器であることが明らかになった。すべての動物種において、試験可能な最大耐量（MTD）が消化管への影響により制限されることが多かった。ラットに 100 mg/kg の用量を単回投与したとき消化管通過時間が阻害され、イヌに 25 mg/kg 以上の用量を投与したとき嘔吐が認められた。

全身毒性がみられる非常に高用量（200 mg/kg/日）をラットに曝露したとき、軽度から中等度のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加が認められた。マウスがん原性試験において、非毒性の肝細胞肥大の頻度及び重症度が用量依存的に増加した。

イヌを用いた急性投与による心血管系機能の検討において、Genz-99067 の血漿中濃度が 300 ng/mL（母集団薬物動態 [PopPK] モデル（SIM0124 [添付資料 5.3.3.5-4]）に基づく薬物動態シミュレーションで得られた平均推定臨床最高血漿中濃度 [C_{max}] 44.3 ng/mL の約 7 倍）を超えると有害作用がみられた。イヌ反復投与毒性試験で得られた曝露量はこれらの濃度以上であったが、体表で記録した心電図（ECG）に対し、投与に関連する影響はいずれの試験においても認められなかった。しかし、特記すべきこととして、ECG 検査は投与 2 時間後に実施しており、この時点は薬物投与後の最高血漿中濃度到達時点（投与後約 0.5 時間 [t_{max}]）よりもかなり後であるため、これらの検査結果から ECG に影響しないと明確に結論づけることはできないと考えられる。

生殖発生毒性試験において、エリグルスタットの生殖機能への影響は認められず、胎児発生への影響は明らかな母体全身毒性がみられる場合にのみ認められた。成熟雄ラット及びサルを用いてエリグルスタットの精子形成及び雄性生殖器官に対する有害作用を検討する申請用試験を実施した。成熟雄ラットにおいて、忍容性がみられる用量で精子パラメータに対する影響は認められなかった。試験最高用量の 100 mg/kg BID（1 日 2 回投与）では全身毒性が認められた。この用量でみられた精子数減少、精子運動性低下及び精子形態異常といった精子形成への影響、並びに前立腺及び精巣の重量減少は、エリグルスタット投与に関連すると判断された。4 匹のサルを用いた申請用試験において、エリグルスタットは臨床試験で得られる曝露量を上回る曝露量で精子形成に影響を及ぼさなかった。

幼若ラットを用いた毒性試験において、エリグルスタットの忍容性は良好であり、成熟動物と同程度の曝露量及び薬理作用（GL-1 減少）が得られ、成長、身体的及び神経学的発達、免疫機能並びに受胎能パラメータに投与による影響は認められなかった。

マウス及びラットにおいて、エリグルスタットは遺伝毒性及びがん原性を示さなかった。2 年間がん原性試験において、雌雄マウス及び雄ラットでは 75 mg/kg/日の高用量、雌ラットでは 50 mg/kg/日の用量で、明らかにエリグルスタットの投与に起因する腫瘍発生率の増加はみられなかった。いずれの動物種においても、薬物投与群において腫瘍性病変の統計的有意な増加はほとんどみられず、統計解析で着目された唯一の病変はこれらの動物モデルにおいて自然発生的に生じるものであった。

いずれの毒性試験においても、薬理作用である GL-1 の減少に明らかに起因する一般状態の変化及び病理所見はみられなかった。げっ歯類（ラット及びマウス）を用いた数試験において、いくつかの軽微な散発性/一貫性のない変化が肝機能（ALT 増加）及び肉眼的肝臓病理所見（肝重量の軽度増加、蒼白及び肝細胞肥大）に認められた。

イヌの 1 年間及びラット及びマウスの 2 年間がん原性試験において、エリグルスタットの最大耐量を長期又は生涯にわたって曝露したとき、新規又はそれまでの試験で観察されなかったような作用はみられず、GL-1 は明らかに減少したものの、エリグルスタット及びグルコシルセラミド合成酵素 (GCS) 阻害に関連する過剰な薬理作用を示唆する所見は認められなかった。

1.1 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に関する陳述

効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験は GLP 非適用下で実施したが、通常、それらの試験は計画を十分に行之、適切に実施した。試験報告書には、解析したデータセットのうち一部を記載していないものもいくつかあるが、未記載のデータは試験ファイル中に保存している。安全性薬理試験はいずれも GLP 適用下で実施したが、例外として代謝物に関する 6 種類のイオンチャネル試験 (GT-157-TX-44, GT-157-TX-45, GT-157-TX-49, GT-157-TX-50, GT-157-TX-51, GT-157-TX-52, GT-157-TX-54) は GLP 非適用下で実施した。これらの試験は計画を十分に行之、適切に実施した。データの完全性に影響を及ぼすような試験上の問題はなかった。

薬物動態試験はすべて GLP 規制を遵守して実施したが、例外として以下の試験は GLP 非適用下で実施した: DMPK10-R047, DMPK10-R054, DMPK11-R028, DMPK11-R025, DMPK11-R027, DMPK11-R059, DMPK11-R031, DMPK11-R030, GT-157-PK-17, DMPK11-R029, DMPK11-R035, DMPK11-R036, DMPK10-R025, DMPK11-R043, DMPK12-R005, DMPK11-R044A1, DMPK11-R045, DMPK12-R003,

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

DMPK13-R003A1, DMPK11-R092, DMPK12-R004, DMPK11-R087, DMPK11-R058, DMPK12-R062, PLT0266, MIL0071。しかし、これらの試験期間中にデータの質に影響を及ぼすような問題は生じなかった。

毒性試験は GLP を遵守して実施したが、例外として以下の 9 試験は GLP 非適用下で実施した：マウス 4 日間食餌試験 (GT-157-TX-26)；マウス 2 週間嗜好性試験 2 試験 (GT-157-TX-25 及び GT-157-TX-27)；成熟サル 4 週間精子形成試験 (GT-157-TX-31)；ラット (GT-157-TX-18) 及びウサギ (GT-157-TX-19) における胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験；不純物 AMES II 試験 (GT-157-TX-56)；ラットを用いた薬物誘発性末梢神経障害後の行動評価試験 (GT-157-TX-22)；リンパ組織の病理組織学的な精査 (GT-157-TX-46)。しかし、これらの試験の実施期間中にデータの質又は完全性に影響を及ぼすような問題は生じなかった。試験計画書及び標準操作手順書 (SOP) からの逸脱はすべて試験記録に記載し、大幅な逸脱は報告書に列記した。

1.1.1 薬事規制状況

エリグルスタットは欧州 (2007 年 12 月 4 日 [EU/3/07/514])、米国 (2008 年 9 月 17 日 [ODD 08-2654]) 及び日本 (2011 年 3 月 9 日) で希少疾病用医薬品に指定されている。

イヌ 28 日間毒性試験でみられたリンパ組織の病理所見に関する FDA からのフィードバックを 2003 年に受けた。さらに、非ヒト霊長類精子形成試験の計画並びにマウス及びラットがん原性試験のデザイン及び実施に関する FDA からのフィードバックを 2008 年及び 2009 年に受けた。動物に比べてヒトに多くみられる代謝物 Genz-399240 の申請用試験計画に関する FDA からのフィードバックを 2012 年に受けた。

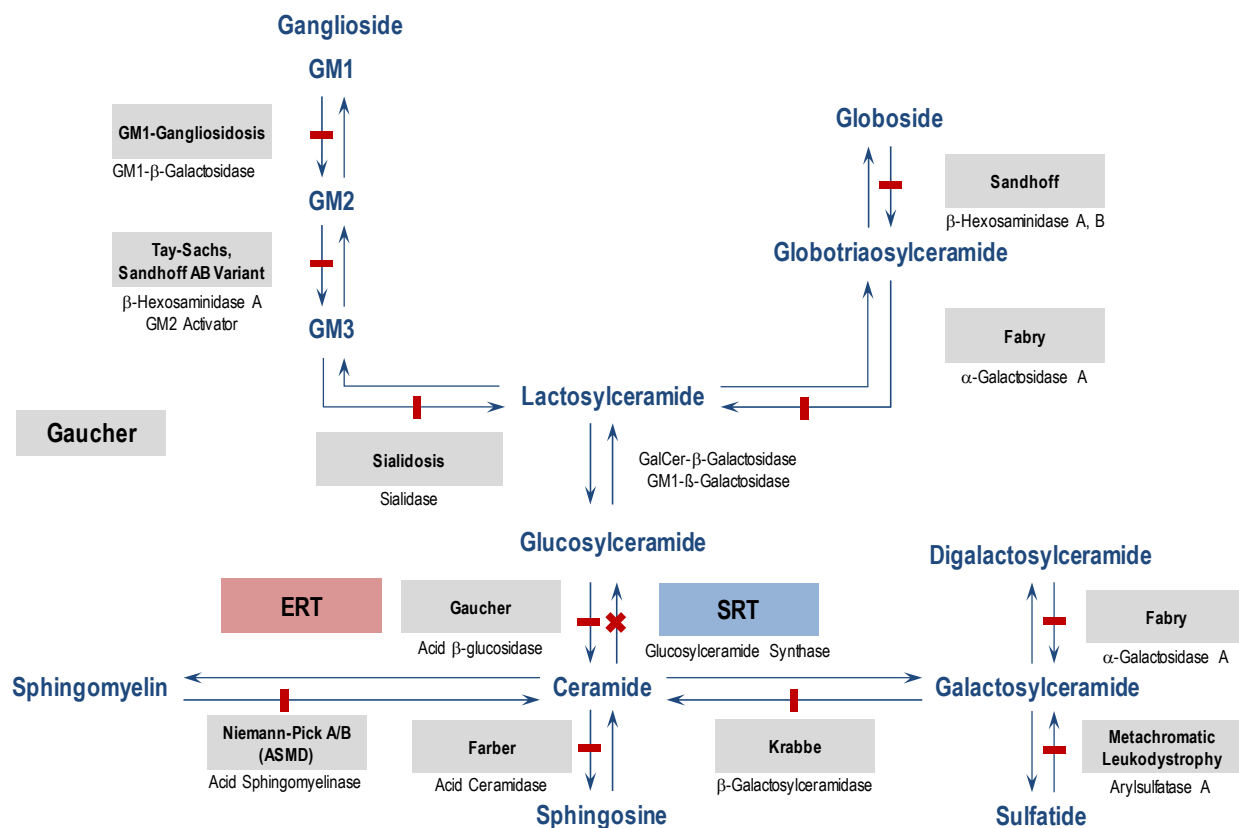
2 薬理試験

2.1 効力を裏付ける試験

エリグルスタットは、基質合成抑制療法（SRT）によるゴーシェ病 1 型（GD1）の治療に用いる経口グルコシルセラミド合成酵素（GCS）阻害薬である。GD1 は、グリコシルセラミド（GL-1）をグルコースとセラミドに加水分解する異化酵素である酸性 β -グルコシダーゼ（ β -グルコセレブロシダーゼ）の欠乏により生じる常染色体劣性遺伝のライソゾーム病である。GL-1 は循環血液細胞の形質膜の主要成分であり、通常、細網内皮系のマクロファージにより代謝される。GD1 患者では、GL-1 が次第にマクロファージ内に蓄積し、その結果、肝臓、脾臓、骨髄及びそれらより程度は低い肺において、脂質蓄積マクロファージに由来する豊富なゴーシェ細胞により特徴的な症状が発現する。典型的な臨床症状として、肝脾腫大、貧血、血小板減少症及び骨疾患がある。SRT の目標は、GCS を部分的に阻害することにより GL-1 合成を抑制し、それにより GL-1 レベルを GD1 患者で低下した異化速度に合わせ、GL-1 のライソゾーム内への蓄積を予防することである。(1)

スフィンゴ糖脂質合成経路の一部を図 1 に示す。ガングリオシド及び中性スフィンゴ糖脂質の生合成において、最初の律速段階は GL-1 合成であり、続いて GL-1 に糖鎖が付加され、より複雑なスフィンゴ糖脂質が合成される。各スフィンゴ糖脂質はライソゾーム内の特異的な異化酵素により分解されるため、ライソゾーム内における濃度は通常低い。ライソゾーム蓄積症は、多くの場合、これらの異化酵素をコードする遺伝子の異常により異化活性が低下し、ライソゾーム内に基質が蓄積することにより引き起こされる。GL-1 合成は、GL-1 から派生する生合成経路における最初の律速段階であることから、SRT は GL-1 並びにより複雑なガングリオシド及び中性スフィンゴ糖脂質の合成を抑制し、代謝バランスを回復させることを目標としている。

図 1 - スフィンゴ糖脂質の経路



Kolter and Sandhoff, 2006, *Biochim Biophys Acta* (2)より改変

エリグルスタットは強力かつ特異的な GCS 阻害薬である。本薬はセラミドをベースとした合成低分子であり、基質が結合した状態と生成物の間の遷移状態を模倣する新規クラスの GCS 阻害薬である。このクラスの化合物は、GCS の糖基質に非常に類似している N-アルキル化イミノ糖（ミグルスタットなど）とは化学的及び生物学的に異なっている。エリグルスタットで実施した効力を裏付ける試験の一覧は表 1 を参照のこと。

表 1 - エリグルスタットの効力を裏付ける試験

モデル	試験番号 [添付資料番号]	試験成績
In vitro	GT-157-EF-2 [4.2.1.1-1] GT-157-EF-59 [4.2.1.1-2] GT-157-EF-56 [4.2.1.1-3] GT-157-EF-57 [4.2.1.4-1]	ヒト細胞の GCS に対する IC ₅₀ は約 10 ng/mL。グリコシダーゼ及びジサッカリダーゼといった標的外酵素の阻害は認められなかった。
D409V/null 1 型ゴーシェ病マウス	GT-157-EF-12 [4.2.1.1-4] GT-157-EF-31 [4.2.1.1-5] GT-157-EF-33 [4.2.1.1-6] GT-157-EF-35 [4.2.1.1-7] GT-157-EF-41 [4.2.1.1-8]	疾患モデルにおける GL-1 合成阻害
Sprague-Dawley ラット	GT-157-EF-55 [4.2.1.1-9]	正常ラットにおける GL-1 合成阻害
ビーグル犬	GT-157-EF-7 [4.2.1.1-10]	正常イヌにおける GL-1 合成阻害

無処置ヒト K562 細胞 (GT-157-EF-2 [添付資料 4.2.1.1-1]) 及びヒト A375 細胞由来マイクロソーム (GT-157-EF-59 [添付資料 4.2.1.1-2]) を用いた in vitro 試験において、エリグルスタットの GCS に対する IC₅₀ 値は約 10 ng/mL であった。エリグルスタットは 37 µmol/L (Genz-99067 15 µg/mL) までの濃度で酸性 β-グルコシダーゼ活性を阻害しなかった (GT-157-EF-57 [添付資料 4.2.1.4-1])。別の SRT 治療薬のミグルスタットでは下痢などの標的外作用が認められ、これは腸のグリコシダーゼが阻害された結果と考えられた(3)(4)。全体として、エリグルスタットはグリコシダーゼをほとんど又はまったく阻害せず、複数のグリコシダーゼ及び消化酵素のジサッカリダーゼに対して測定可能な阻害作用を示さなかった (5)。

正常及び疾患動物モデルを用いた in vivo 試験において、エリグルスタットは有効な GL-1 合成阻害薬であることが示された。エリグルスタットは経口投与により正常ラット (GT-157-EF-55 [添付資料 4.2.1.1-9]) 及びイヌ (GT-157-EF-7 [添付資料 4.2.1.1-10]) の末梢組織中及び血漿中 GL-1 レベルを効果

的に低下させた。D409V/null GD1 モデルマウスにおいて、エリグルスタットは組織への GL-1 の経時的な蓄積に対して予防効果を示した (GT-157-EF-12 [添付資料 4.2.1.1-4])。既に GD1 を発症している老齢マウスにおいて、エリグルスタットはゴーシェ病に典型的な高度に活性化した腫大マクロファージ「ゴーシェ細胞」(2) の数を明らかに低下させるとともに、末梢組織及び血漿中に蓄積した GL-1 を明らかに減少させた (GT-157-EF-31 [添付資料 4.2.1.1-5]; GT-157-EF-33 [添付資料 4.2.1.1-6])。この老齢 GD1 マウスにおいて、イミグルセラゼ (遺伝子組換え酸性 β -グルコシダーゼ) により GL-1 レベルを低下させた後エリグルスタットを連日投与したところ、肝臓及び脾臓で正常化した GL-1 レベルが低いまま効果的に維持されるとともに、肺の GL-1 レベルがさらに低下した (GT-157-EF-33 [添付資料 4.2.1.1-6]; GT-157-EF-35 [添付資料 4.2.1.1-7]; GT-157-EF-41 [添付資料 4.2.1.1-8])。以上、これらの結果から、エリグルスタットはマウス GD1 モデルにおいて疾患の進行を予防及び回復させることが示された。

2.2 副次的薬理試験

エリグルスタットの副次的薬理作用の有無について、*in vitro* スクリーニングアッセイを用いて検討した (GT-157-EF-3 [添付資料 4.2.1.2-1]; GT-157-EF-60 [添付資料 4.2.1.2-2]; GT-157-EF-61 [添付資料 4.2.1.2-3])。これらのハイスループットスクリーニングには、広範な膜貫通型受容体及び可溶性受容体、イオンチャネル及びモノアミントランスポーターが含まれる。これらは候補薬物の非特異的標的外作用の有無を特定するために特異的にデザインされている。アッセイは 1 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ の 1 濃度で実施した。エリグルスタットは 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度において、ドーパミン受容体 D_3 及び $D_{4.4}$ 、セロトニン受容体 5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 及び 5-HT₆、 μ オピオイド受容体 (MOP)、非特異的 σ 受容体並びに Ca^{2+} イオンチャネル (L 型、V [ベラパミル] 部位) へのリガンド結合を約 50% 阻害した。この濃度は平均推定臨床 C_{max} 値 44.3 ng/mL (SIM0124) の約 100 倍であることから、患者において、これらの受容体結合に関連する影響はみられないと予想される。

エリグルスタットの 5-HT_{2B} 受容体アゴニスト作用の有無についてもフォローアップ活性測定試験で評価した。5-HT_{2B} 受容体活性化は薬物誘発性心臓弁膜症に強く関連している (6)。イノシトール-1-リン酸 (IP1) 放出により測定したところ、エリグルスタットは試験最高濃度の 100 $\mu\text{mol/L}$ (遊離塩基として 40 $\mu\text{g/mL}$) までの濃度において、特異的な 5HT_{2B} 受容体活性化作用を示さなかった (6)。したがって、エリグルスタットにより 5HT_{2B} 受容体に関連する心臓弁膜症が誘発される可能性は低く、エリグルスタットの臨床試験の併合安全性データベースにおいて、「心臓弁膜疾患」(MedDRA 基本語) は報告されていない。

2.3 安全性薬理試験

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

エリグルスタットの安全性薬理試験を実施し、エリグルスタットを投与したときの心血管系、消化管系、腎臓、呼吸系及び中枢神経系機能に対する急性作用を検討した。また、エリグルスタット及びその主要代謝物についてイオンチャネルアッセイを実施し、ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) 並びに心臓 K^+ 、 Na^+ 及び Ca^{2+} イオンチャネルへの結合を測定した。エリグルスタットを用いて実施した安全性薬理試験の一覧については表 2 を参照のこと。

表 2 - エリグルスタットの安全性薬理試験

モデル	試験番号 [添付資料番号]	試験成績
In vitro hERG チャンネル	GT-157-TX-11 [4.2.1.3-1]	エリグルスタット: hERG 電流の明らかな阻害 IC ₅₀ = 0.30 µg/mL (遊離塩基として)
In vitro ナトリウムチャンネル	GT-157-TX-41 [4.2.1.3-5]	エリグルスタット: hNav1.5 阻害 IC ₅₀ = 5.2 µg/mL (遊離塩基として) 代謝物 Genz-399240 及び Genz-399207: 媒体対照と比較して hNav1.5 を阻害しなかった。
In vitro カルシウムチャンネル	GT-157-TX-44 [4.2.1.3-7]	エリグルスタット: hCav1.2 阻害 IC ₅₀ = 10.0 µg/mL (遊離塩基として)
Ex vivo 心プルキンエ線維/ ビーグル犬	GT-157-TX-10 [4.2.1.3-10]	プルキンエ線維を用いた ex vivo 試験。1 Hz 刺激時に心臓イオンチャンネルの遮断。特に薬物濃度が 0.3 µg/mL を超える場合のナトリウムチャンネル。0.03 及び 0.1 µg/mL: 活動電位への影響は認められなかった。0.3 µg/mL: 60%再分極時活動電位持続時間 (APD ₆₀) の軽微な短縮。 1~10 µg/mL: 明らかかつ用量依存的な APD ₆₀ 、APD ₉₀ 及び最大脱分極速度 (MRD) の短縮。10 µg/mL において活動電位振幅 (UA) の明らかな減少及び静止膜電位の軽度脱分極。 100 µg/mL では活動電位が誘導されなかった。
心血管系/ビーグル犬	GT-157-TX-9 [4.2.1.3-15]	テレメトリー試験。動脈圧への影響はいずれの用量でも認められなかった。QT、QTcF 及び QTcQ 間隔への影響はいずれの用量でも認められなかった。 1~50 mg/kg において心拍数への影響は認められなかった。80 mg/kg において投与後 30~90 分に心拍数増加及び RR 間隔短縮。1 及び 3 mg/kg において QRS 時間への影響は認められなかった。10~80 mg/kg において用量依存的な QRS 時間延長。1~10 mg/kg において、PR 間隔への影響は認められなかった。50~80 mg/kg において用量依存的な PR 間隔延長。全体的な結果はナトリウムチャンネルに対する主要な作用及び脱分極に一致するものであった。 全体的な無影響量 (NOEL) 3 mg/kg。このとき C _{max} は約 0.3 µg/mL。

モデル	試験番号 [添付資料番号]	試験成績
心血管系/ビーグル犬	GT-157-TX-14 [4.2.1.3-16]	テレメトリー装置埋入麻酔イヌを用いた伝導試験。静脈内投与の全用量で心拍数及び血圧にいくつか変化が認められた。2.5 及び 5 mg/kg において動脈圧の軽度低下。1、2.5 及び 5 mg/kg において心拍数の用量依存的な減少。全用量で房室及び心室内伝導時間の用量依存的な延長もみられたが、心房内伝導時間への影響は認められなかった。 ECG では、1 mg/kg において RR 間隔の軽度増加のみ、2.5 及び 5 mg/kg において補正 QT 間隔の延長など複数の ECG パラメータ明らかな増加が認められた。 各静脈内持続注入終了時における Genz-99067 の血漿中濃度は、1、2.5 及び 5 mg/kg の用量でそれぞれ 2、4.5 及び 7.7 µg/mL であった。
中枢神経系 /Sprague-Dawley ラット	GT-157-TX-7 [4.2.1.3-11]	400 mg/kg (C _{max} は約 1.5 µg/mL) の用量を投与後 240 分間にわたり、行動及び神経生理学的な変化は認められなかった。
呼吸系/Sprague-Dawley ラット	GT-157-TX-8 [4.2.1.3-12]	20 及び 100 mg/kg において呼吸数及び 1 回換気量への影響なし。400 mg/kg において投与 30 分後に呼吸数が 27%減少。投与後 120 分には明らかな影響なし。
腎臓/Sprague-Dawley ラット	GT-157-TX-12 [4.2.1.3-13]	全用量で尿量及びナトリウム排泄への影響なし。100 mg/kg において投与後 3～6 時間に尿中 pH 上昇 (1.5 pH 単位)。400 mg/kg において投与後 0～3 時間及び 3～6 時間に尿中 pH 上昇 (0.9～1.4 pH 単位)。
消化管系/Sprague-Dawley ラット	GT-157-TX-13 [4.2.1.3-14]	20 mg/kg の経口投与後に消化管輸送への影響なし。100 及び 400 mg/kg の経口投与後 (投与 30 分後) に消化管輸送及び胃内容排出の顕著な阻害。

ラットの腎臓、呼吸系及び中枢神経系機能に明らかな影響は認められなかった。非常に高用量の 400 mg/kg (C_{max} は約 1.5 µg/mL、反復投与毒性試験の 400 mg/kg の用量における 1 日目のトキシコキネティクス [TK] データに基づく) において、中等度の可逆的な呼吸数減少が認められた。この作用メカニズムは解明されていないが、400 mg/kg は MTD を明らかに超える全身毒性用量であり、顕著な消化管系への影響が認められる。呼吸数低下は動物の状態悪化に起因する可能性が高く、エリグルスタットが直接に呼吸を抑制したとは考えにくい。エリグルスタットの臨床試験の併合安全性データベースにおいて、「呼吸抑制」及び「低換気」の MedDRA 基本語は報告されていない。

消化管輸送試験及び心血管系試験では、エリグルスタット投与患者におけるこれらの器官系への影響のリスクの評価に役立つ重要なデータが得られた。消化管通過時間測定試験における消化管系への影響について、単回及び反復投与毒性試験のデータを加えて以下に考察する。

2.3.1 エリグルスタットの心血管系試験

hERG チャンネルに対する IC₅₀ 値がマイクロモル未満であったため、イヌを用いたエリグルスタットのより詳細な in vivo 及び in vitro 心血管系安全性薬理試験を実施し、血行動態、ECG、心伝導及び心臓活動電位への影響の有無をより厳密に評価した。

2.3.1.1 hERG チャンネルの電気生理

hERG チャンネル（急速活性型遅延整流性チャンネル [Kr] の機能性 α サブユニット）は心室再分極を引き起こす主要なカリウム電流を生成する。エリグルスタットは HEK-293 細胞に発現させた hERG チャンネルを阻害し、その IC₅₀ 値は 0.30 $\mu\text{g/mL}$ （遊離塩基として）であったことから、ECG の活動電位及び QT 間隔を延長させる可能性が示唆された。

2.3.1.2 ナトリウムイオンチャンネルの電気生理

ヒト心臓ナトリウムチャンネルを安定的に導入した HEK293 細胞において測定されるピークナトリウム電流に対するエリグルスタットの影響を in vitro で検討した。エリグルスタットはピークナトリウム電流を濃度依存的に阻害し、1 $\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度で統計的有意なピーク電流阻害が認められた ($P < 0.05$)。エリグルスタットのピークナトリウム電流阻害作用の IC₅₀ 値は 5.2 $\mu\text{g/mL}$ （遊離塩基として）であった。

2.3.1.3 カルシウムイオンチャンネルの電気生理

ヒト Cav1.2 カルシウムチャンネルを過剰発現するチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞の L 型カルシウム電流（I_{Ca,L}）に対するエリグルスタットの影響についても in vitro で検討した。エリグルスタットは hCav1.2 電流に対して弱い阻害作用を示し、その IC₅₀ 値は 10.0 $\mu\text{g/mL}$ （遊離塩基として）であった。

以上、要約すると、エリグルスタットは心臓の hERG、ナトリウム及びカルシウムイオンチャンネルを濃度依存的に阻害した。IC₅₀ 値はそれぞれ 0.30、5.2 及び 10.0 $\mu\text{g/mL}$ （遊離塩基として）であった。これらの値は平均推定臨床 C_{max} である 44.3 ng/mL のそれぞれ約 7、117 及び 226 倍である（SIM 0124 [添付資料 5.3.3.5-4]）。

2.3.1.4 Ex vivo 心臓活動電位再分極アッセイ

イヌプルキンエ線維の心臓活動電位に対するエリグルスタットの影響について、0.03～100 µg/mL の濃度を用いて ex vivo で検討した。0.3 µg/mL 以上で影響がみられたことから、無影響量 (NOEL) は 0.1 µg/mL と判断された。

0.3 µg/mL の用量において、60%再分極時活動電位持続時間 (APD₆₀) の軽度短縮が認められ、活動電位のプラトー相の短縮が示唆された。この影響はエリグルスタットの濃度を増加させることにより顕著になり、1～10 µg/mL の濃度において、APD₆₀ 及び APD₉₀ の濃度依存的な短縮が認められた。

1 Hz で測定した最大脱分極速度 (MRD) には、0.03～1 µg/mL の濃度において明らかな影響が認められなかった。10 µg/mL において、MRD の明らかな低下が認められるとともに APD が更に短縮した。100 µg/mL では組織の刺激に対する興奮性が消失した。エリグルスタットを 0.3 µg/mL の濃度で曝露した後、頻度 3 Hz で刺激したときの MRD についても測定したところ、MRD の軽度減少が認められた。この影響は高頻度で刺激したときにのみ認められ、ナトリウムチャンネル遮断薬の使用依存性又は頻度依存性と一致していた。

これらのデータから、心臓活動電位の興奮性低下及び短縮を引き起こすような心臓ナトリウムチャンネルとおそらくカルシウムチャンネルとの相互作用が示唆された。これは心臓活動電位のピークの減衰及びそれに関連するカルシウム電流活性化の抑制、又は直接的な心臓カルシウムチャンネルの遮断に起因する可能性があり、いずれの現象も心臓活動電位のプラトー相を短縮させると考えられる。イオンチャンネル試験で得られた IC₅₀ 値 (ナトリウムチャンネル 5.2 µg/mL、カルシウムチャンネル 10.0 µg/mL (遊離塩基として)) はプルキンエ線維アッセイにおける活性濃度範囲内に十分含まれていた。hERG アッセイで得られたデータから、本アッセイにおける試験濃度で iKr 電流が遮断されと考えられるが、心臓活動電位の延長はみられなかったことから、ナトリウムチャンネル及び/又はカルシウムチャンネル遮断の中和作用によるものと推察される。

2.3.1.5 テレメーター装着覚醒イヌを用いた in vivo 心血管系試験

血圧及び ECG を記録するためにテレメーターを埋入した覚醒イヌにエリグルスタットを 1、3、10、25、50 及び 80 mg/kg の用量で単回経口投与したときの影響を検討した。

1 及び 3 mg/kg のエリグルスタットを投与したとき、動脈圧、心拍数、及び測定した ECG パラメータへの影響は認められなかった。10～80 mg/kg の用量において、動脈圧及び補正 QT 間隔への影響はみられなかった。80 mg/kg の用量において、心拍数の増加が認められたが、この変化は同時点でみられた嘔吐に関連するものと考えられた。

心伝導の変化として、用量依存的な PR 間隔の延長が 50 mg/kg 以上の用量で、QRS 時間の延長が 10 mg/kg 以上の用量で認められた。別の日に、これらの用量における最高血漿中濃度を測定した。10、25 及び 50 mg/kg における $C_{\max}$ 値はそれぞれ 1.0、1.8 及び 4.0 $\mu\text{g/mL}$ であった。本試験で影響が認められなかった 3 mg/kg の用量における $C_{\max}$ 値は約 0.3 $\mu\text{g/mL}$ と推定された。

本試験でみられた ECG 及び心伝導に対する全体的な影響は、プルキンエ線維を用いた ex vivo 試験及びイオンチャンネルアッセイの結果と一致するものであった。いずれのセットの結果においても、イオン電流（特に心室ナトリウム電流）の脱分極に対する影響が示唆された。10 mg/kg 以上の用量（推定最 $C_{\max}$ は 1 $\mu\text{g/mL}$ 以上）では、用量依存的な QRS 時間への影響が認められた。これらの用量は in vitro で MRD の低下がみられ始める濃度（約 1 $\mu\text{g/mL}$ ）にほぼ一致するものであった。

2.3.1.6 麻酔イヌを用いた心臓伝導試験

麻酔イヌにおいて、心拍数を 180 bpm でペーシングし、エリグルスタットを 1、2.5 及び 5 mg/kg で静脈内投与したとき、房室及び心室内伝導時間に用量依存的な延長が認められた。心房内伝導時間への影響は試験最高用量（5 mg/kg）においても認められなかった。エリグルスタットを 2.5 及び 5 mg/kg の用量で投与したとき、RR 間隔の延長（ベースラインと比較してそれぞれ $+11.5 \pm 4.6\%$ 及び $+20.7 \pm 5.3\%$ ）が認められ、5 mg/kg の用量で投与したとき、QRS 時間の明らかな延長（ベースラインと比較して $+11.0 \pm 3.5\%$ ）が認められた。2.5 及び 5 mg/kg の用量では、用量依存的な延長が QT、QTcF 及び QTcV 間隔に認められた（QTcV：ベースラインと比較してそれぞれ $+2.1 \pm 1.0\%$ 及び $+4.6 \pm 2.3\%$ ）。血液試料の分析を静脈内持続注入期間（2 分）終了 3 分後から開始したところ、1、2.5 及び 5 mg/kg の用量における血漿中濃度はそれぞれ 2、4.5 及び 7.7 $\mu\text{g/mL}$ であった。

1 mg/kg 以上の用量において、ペーシング前の心拍数が減少した。一方、動脈圧及び左心室収縮期血圧は 2.5 mg/kg 以上の用量において低下した。

本試験において、房室及び心室内伝導時間、PR 間隔並びに QRS 時間への影響は、心臓ナトリウムチャンネルへの影響に一致するものであった。この影響は、1 mg/kg の用量を投与後（血漿中濃度は約 2 $\mu\text{g/mL}$ ）、3 Hz でのペーシング下において認められた。イヌプルキンエ線維 MRD への明らかな影響は、1 $\mu\text{g/mL}$ の用量において 1 Hz の頻度で刺激したときにのみ認められた。

心臓ナトリウムチャンネルへの影響は頻度依存的であり、高頻度の刺激又は心拍数により増強することが知られている。この現象はプルキンエ線維を用い、0.3 $\mu\text{g/mL}$ で曝露した後、1 及び 3 Hz の 2 種類の刺激を実施して MRD を測定した試験で確認されている。この濃度において、刺激頻度が 1 Hz のときには MRD への影響が認められなかったが、3 Hz のときには統計的有意な軽度の MRD 低下が認められた。また、この濃度において APD_{60} の軽度短縮が認められた。この所見は統計的有意なものであ

ったが、評価したすべての線維で観察されたわけではなく、曖昧なものであった。0.3 µg/mL より高濃度では APD₆₀ 及び APD₉₀ のいずれにおいても明らかな短縮がみられたことから、0.3 µg/mL における所見は一部の組織でイオンチャネルの遮断による APD 短縮が発現しはじめたことを表していると考えられる。テレメトリー試験及び心伝導試験において、APD₆₀ の短縮を反映する in vivo ECG の変化は測定されなかった。

伝導試験で測定される心房活動電位はナトリウム電流よりカルシウム電流に起因することから、エリグルスタットがいずれの試験濃度においても心房内伝導への影響を示さなかったことは、エリグルスタットが主としてナトリウムチャネルに影響を及ぼすことと一致するものである。これらのデータから、ex vivo でみられた APD への影響は、ナトリウムチャネル及びカルシウムチャネルの両方ではなく、心臓ナトリウムチャネルのみへの影響による二次的なものであることが示唆される。

ex vivo 活動電位測定試験（プルキンエ線維）、覚醒イヌテレメトリー試験及び麻酔イヌ心伝導試験から得られたデータには、所見（ナトリウムチャネル依存性）及び濃度／用量依存性の点で一貫性があると考えられる。

2.3.1.7 心血管系安全性薬理試験の要約

非臨床心血管系安全性試験データを総合すると（表 3）、いずれの試験用量においても、エリグルスタットの心臓イオンチャネル阻害作用に基づく QT 間隔延長リスクのエビデンスはなかった。イヌ ex vivo プルキンエ線維アッセイにおいて、エリグルスタットは心臓ナトリウムチャネルを遮断することが示唆され、その影響が発現し始める濃度は 1 µg/mL であった。0.3 µg/mL の濃度において高頻度刺激下で軽度の影響（約 10% の MRD 低下）がみられたことから、この濃度ではナトリウムチャネル遮断作用が発現しつつあることが示唆される。これらのことを考慮して、本試験における NOEL は 0.1 µg/mL（1 Hz で 0.3 µg/mL、3 Hz で 0.1 µg/mL）と判断した。これらの試験で得られたデータから、心拍数が正常なヒトにおいて、血漿中到達濃度が 0.3 µg/mL 以下となる用量では心伝導及び ECG への影響は見られないと予想される。これを超える濃度では影響がみられるようになり、ECG における変化が引き起こされ、最終的には心伝導の変化が誘発される可能性がある（[Module 2.7.4 の 4.4]項参照）。

表 3 - エリグルスタットの非臨床試験における心血管系への影響

hERG チャンネル IC ₅₀	0.30 µg/mL
Na チャンネル IC ₅₀	5.2 µg/mL
Ca チャンネル IC ₅₀	10.0 µg/mL
NOEL (プルキンエ線維)	1 Hz で 0.3 µg/mL; 3 Hz で 0.1 µg/mL
NOEL (イヌテレメトリー)	3 mg/kg PO (推定 C _{max} 約 0.3 µg/mL)
NOEL (イヌ心伝導)	<1 mg/kg IV

3 薬物動態試験

エリグルスタットの吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）特性について、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルなどの毒性試験及び薬理試験に使用した動物種で *in vivo* 評価を行うとともに、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトで *in vitro* 評価を行った（表 4 参照）。

3.1 分析法

Genz-99067 及び 10 種類の代謝物を定量するため、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を開発した。GLP 適用の安全性試験における TK 評価では、バリデートされた分析法を使用した。

ADME 試験及びマスバランス試験では、液体シンチレーション計数（LSC）法及び定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）法を用いて放射能を測定した。

表 4 - 薬物動態試験の概要

試験の種類	報告書番号 [添付資料番号]	試験系	投与方法	試験成績
吸収試験				
膜透過性	DMPK10-R047 [4.2.2.2-1]	Caco-2 細胞	In vitro	見かけの P_{app} > ラベタロール（高膜透過性対照化合物）
腸管灌流	DMPK10-R054 [4.2.2.2-2]	雄 Sprague-Dawley ラット	In situ	見かけの P_e > メトプロロール（高膜透過性対照化合物）
PK（単回投与）	DMPK11-R028 [4.2.2.2-3]	雌雄 C57BL/6 マウス	経口、 静脈内	t_{max} : < 0.25 時間、%F : 4.68%、CL : ≥ 96.0 mL/min/kg、 V_{dss} : ≥ 2.07 L/kg、 $t_{1/2}$: < 1 時間（エリグルスタットを 1 mg/kg 静脈内及び 3 mg/kg 経口）
PK（単回投与）	DMPK11-R025 [4.2.2.2-4]	雌雄 Sprague-Dawley ラット	経口、 静脈内	t_{max} : < 0.3 時間、%F : $\leq 11.8\%$ 、CL : 21.4~32.7 mL/min/kg、 V_{dss} : < 0.6 L/kg、 $t_{1/2}$: < 1 時間（エリグルスタットを 1 mg/kg 静脈内及び 3 mg/kg 経口）
PK（単回投与）	DMPK12-R003 [4.2.2.4-11]	雌ニュージージーランド種ウサギ	経口	t_{max} : < 1 時間、 C_{max} : 88.5 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$: 128 ng•h/mL（エリグルスタットを 30 mg/kg 経口）
PK（単回投与）	DMPK11-R027 [4.2.2.2-5]	雌雄ビーグル犬	経口、 静脈内	t_{max} : < 1 時間、%F : $\leq 12.3\%$ 、CL : ≥ 31.1 mL/min/kg、 V_{dss} : ≥ 2.37 L/kg、 $t_{1/2}$: ≤ 1.5 時間（エリグルスタットを 1 mg/kg 静脈内及び 3 mg/kg 経口）
PK（単回投与）	DMPK11-R059 [4.2.2.2-6]	雄カニクイザル	経口、 静脈内	t_{max} : 0.25 時間、%F : < 1%、CL : 77.8 mL/min/kg、 V_{dss} : 5.13 L/kg、 $t_{1/2}$: 1.43 時間（エリグルスタットを 1.18 mg/kg 静脈内）及び 0.74 時間（エリグルスタットを 3.57 mg/kg 経口）
PK（反復投与）	DMPK11-R019 [4.2.2.4-10]	雌雄 Sprague-Dawley ラット	経口	t_{max} : 0.5 時間、 C_{max} : 1050~1680 ng/mL、 AUC_{0-t} : 2890~5480 ng•h/mL（エリグルスタットを 50 mg/kg 1 日 1 回 14 日間経口）
TK（反復投与、 一般毒性試験）	GT-157-TX-17 [4.2.3.2-6]	雌雄 Sprague-Dawley ラット	経口	エリグルスタットを 5~50 mg/kg の用量で 1 日 1 回投与したとき、1 日目及び 26 週目における C_{max} 及び AUC_{0-t} 値は用量比を上回る増加を示し、血漿蓄積係数は 1.4~5.3 であり、AUC に性差が認められ、雌では雄に比べて最大 2.5 倍高かった。

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

試験の種類	報告書番号 [添付資料番号]	試験系	投与方法	試験成績
TK（反復投与、 出生前及び出生 後の発生に関する 試験）	GT-157-TX-29 [4.2.3.5.3-1]	雌 Sprague-Dawley ラット	経口	エリグルスタットを 1 日 1 回投与したとき、10～30 mg/kg の用量では、交配後 6 日及び 17 日における C_{max} 及び AUC_{0-t} 値は用量比を上回る増加を示し、30～100 mg/kg の用量では、交配後 6 日は用量比を下回る増加を示し、交配後 17 日はほぼ用量に比例して増加した。
TK（反復投与、 胚・胎児発生に 関する試験）	GT-157-TX-21 [4.2.3.5.2-4]	雌ニュージールランド種ウサギ	経口	エリグルスタットを 10～100 mg/kg の用量で 1 日 1 回投与したとき、交配後 6 日及び 18 日における C_{max} 及び AUC_{0-t} 値は用量比を上回る増加を示し、血漿蓄積係数は 1.7～6.0 であった。
PK（反復投与）	DMPK11-R024 [4.2.2.4-12]	雌雄ビーグル犬	経口	t_{max} : 0.5 時間、 C_{max} : 737～785 ng/mL、 AUC_{0-t} : 1090～2680 ng•h/mL (エリグルスタットを 10 mg/kg 1 日 1 回 14 日間経口)
TK（反復投与、 一般毒性試験）	GT-157-TX-15 [4.2.3.2-8]	雌雄ビーグル犬	経口	エリグルスタットを 2～10 mg/kg の用量で 1 日 1 回投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{0-t} 値はほぼ用量に比例して増加し、血漿への明白な蓄積は認められなかった。
分布試験				
血漿蛋白結合	DMPK11-R031 [4.2.2.3-1]	マウス、ラット、イヌ、サル 及びヒト血漿	In vitro	0.1～1.0 $\mu\text{mol/L}$ の濃度範囲における血漿蛋白結合率は、ヒトで中等度であったのに対して、各動物種では高く、マウス、ラット及びイヌ (97.2～99.0%) >サル (92.0～92.2%) >ヒト (76.4～79.5%) の順であった。10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度における各動物種での血漿蛋白結合率は 79.7～95.3% であった。
赤血球移行	DMPK11-R030 [4.2.2.3-2]	ラット、イヌ及びヒト全血	In vitro	ラット、イヌ及びヒトにおいて、0.1～10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で $K_{RBC/plasma}$ は 0.7～1.9 の範囲であった。
組織分布、 QWBA	GT-157-PK-17 [4.2.2.3-3]	雄 CF-1/P-gp 欠損 CF-1 マウス	経口	正常マウスにおいて、胆嚢、腎臓及び膀胱に最も高い放射能濃度が認められ、脳、眼、精巣及び脊髄の放射能濃度は限られていた。P-gp 欠損マウスの脳組織には、正常マウスに比べて 10 倍高い放射能が認められた。
組織分布、 マスバランス	GT-157-PK-1 [4.2.2.3-4]	雌雄 Sprague-Dawley ラット	経口、 静脈内	消化管に高い組織中放射能濃度が認められ、静脈内投与の場合、特に大腸及び腸管内容物、経口投与の場合、特に大腸、腸管内容物、胃及び小腸の濃度が高かった。

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

試験の種類	報告書番号 [添付資料番号]	試験系	投与方法	試験成績
組織分布、マスバ ランス、QWBA	GT-157-PK-10 [4.2.2.3-5]	雄 Sprague-Dawley ラット	経口	消化管、特に胃、小腸及び大腸壁に最も高い放射能濃度が認められ、脳、眼、精巣及び脊髄の放射能濃度は限られていた。
組織分布、 QWBA	DMPK09-R001 [4.2.2.3-6]	雌雄 Long Evans ラット	経口	消化管組織及び内容物に最も高い放射能濃度が認められ、精巣中の放射能濃度は低かった。有色皮膚及び眼のブドウ膜の放射能濃度は、投与後 2 時間に最高値に達した後、時間経過とともに低下した。中枢神経系組織では、放射能は検出されず、眼の水晶体及び腹部脂肪にも放射能は検出されなかった。
胎児への移行	PLT0266 [4.2.2.3-7]	雌 Sprague-Dawley	経口	妊娠 12 日目及び 17 日目の雌ラットに ^[14C] -エリグルスタットを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与後 2 時間後に胎児への放射能移行が認められたが、24 時間後では定量下限 (LLOQ) 付近又は LLOQ 未満となった。
代謝試験				
In Vitro 代謝的安定性	DMPK11-R029 [4.2.2.4-1]	ラット、イヌ及びヒト全血	In vitro	ラット、イヌ及びヒト全血中で 1 及び 4 時間インキュベートしても安定であった。
In Vitro 代謝的安定性	DMPK11-R035 [4.2.2.4-2]	マウス、ラット、イヌ、サル 及びヒト肝ミクロソーム	In vitro	0.05 ~ 0.2 µmol/L の濃度範囲におけるエリグルスタットの肝代謝クリアランスは、マウス、ラット、イヌ及びヒトでは中等度で、サルでは高いと予想された。
In Vitro 代謝的安定性	DMPK11-R036 [4.2.2.4-3]	マウス、ラット、イヌ、サル 及びヒト肝細胞	In vitro	0.05 ~ 0.2 µmol/L の濃度範囲におけるエリグルスタットの肝代謝クリアランスは、マウス、ラット、イヌ及びヒトでは中等度で、サルでは高いと予想された。
In Vitro 代謝物 プロファイル	DMPK10-R025 [4.2.2.4-4]	ラット、イヌ、サル及びヒト 肝ミクロソーム及び肝細胞	In vitro	各種動物を通して、主代謝物 Genz-256416 及び Genz-311752 を含めて 42 種類の代謝物が検出された。ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞で検出されたすべての代謝物が、in vitro で検討した少なくとも 1 種類の動物種において認められた。
In Vitro 代謝物 プロファイル	DMPK11-R043 [4.2.2.4-5]	遺伝子組換えヒト CYP2C19 、CYP2D6、CYP3A4	In vitro	主代謝物 Genz-256416、Genz-311752、Genz-258162、M2 及び M4 (CYP2D6)、Genz-256222 (CYP2C19) 並びに Genz-311752 (CYP3A4) を含めて 11 種類の代謝物が検出された。

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

試験の種類	報告書番号 [添付資料番号]	試験系	投与方法	試験成績
In Vitro 代謝経路 の解明	DMPK12-R005 [4.2.2.4-6]	ヒト凍結保存肝細胞	In vitro	7-水酸化体 (Genz-256416) は 7-ケトン体 (Genz-258162) に代謝された後、6-カルボン酸体 (Genz-399207) 及び 5-カルボン酸体 (Genz-399240) に代謝された。6-水酸化体 (Genz-311752) は 6-ケトン体 (Genz-527862) に代謝された後、5-カルボン酸体 (Genz-399240) 及び 4-カルボン酸体 (Genz-682042) に代謝された。5-水酸化体 (Genz-258179) は 4-カルボン酸体 (Genz-682042) に代謝された。
In Vivo 代謝物 プロファイル	DMPK11-R044 A1 [4.2.2.4-7]	ラット血漿	経口	主代謝物 Genz-256416 及びラットに特異的な複数のグルクロン酸抱合体を含めて、28 種類の代謝物が検出された。
In Vivo 代謝物 プロファイル	DMPK11-R045 [4.2.2.4-8]	イヌ血漿	経口	主代謝物 Genz-256416 及び Genz-258162 を含めて 21 種類の代謝物が検出された。
In Vivo 動物種間 追加代謝物比較	DMPK13-R003 A1 [4.2.2.4-9]	ラット、ウサギ、サル、ヒト 血漿及びラット、サル尿	経口	検討した 3 種類の非臨床動物種のうち少なくとも 1 種類で血漿中に 8 種類の代謝物 (M30、M33、M34、M35、M36、M40、M43 及び M44) が検出され、サル尿中に 4 種類の代謝物 (M72、M73、M74 及び M75) が検出された。
In Vivo 代謝物 定量 (反復投与)	DMPK11-R019 [4.2.2.4-10]	ラット血漿	経口	エリグルスタットを 50 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間経口投与し、10 種類の代謝物の曝露量を測定したとき、Genz-399240 の AUC_{0-t} 値は雄及び雌ラットでそれぞれ、11.8 及び 13.6 ng•h/mL であった。
In Vivo 代謝物 定量 (単回投与)	DMPK12-R003 [4.2.2.4-11]	ウサギ血漿	経口	エリグルスタットを 30 mg/kg の用量で単回経口投与し、3 種類の代謝物の曝露量を測定したとき、Genz-399240 の $AUC_{0-\infty}$ 値は 372 ng•h/mL であった。
In Vivo 代謝物 定量 (反復投与)	DMPK11-R024 [4.2.2.4-12]	イヌ血漿	経口	エリグルスタットを 10 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間経口投与し、10 種類の代謝物の曝露量を測定したとき、Genz-399240 の AUC_{0-t} 値は雄イヌで定量不能、雌イヌで 0.559 ng•h/mL であった。
In Vivo 代謝物 定量 (単回投与)	DMPK11-R092 [4.2.2.4-13]	サル血漿	経口	エリグルスタットを 35.7 mg/kg の用量で単回経口投与し、10 種類の代謝物の曝露量を測定したとき、Genz-399240 の $AUC_{0-\infty}$ 値は 670 ng•h/mL であった。

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

試験の種類	報告書番号 [添付資料番号]	試験系	投与方法	試験成績
排泄				
尿、糞及び胆汁中排泄（マスバラン ス試験）	GT-157-PK-1 [4.2.2.3-4]	雌雄 Sprague-Dawley ラット	経口、 静脈内	[¹⁴ C]-エリグルスタットを 10 mg/kg の用量で単回静脈内又は 100 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与した放射能がほぼ完全に回収され（95～97%）、大部分が糞中（77～83%）、少量が尿中（11～17%）に排泄された。
尿及び糞中排泄（マスバラン ス試験）	GT-157-PK-10 [4.2.2.3-5]	雄 Sprague-Dawley ラット	経口	[¹⁴ C]-エリグルスタットを 100 mg/kg の用量で単回経口投与、又はエリグルスタットを 100 mg/kg の用量で 6 日間反復経口投与した後、[¹⁴ C]-エリグルスタットを単回経口投与したとき、投与した放射能がほぼ完全に回収され（90～94%）、大部分が糞中（78～83%）、少量が尿中（11%）に排泄された。
尿及び糞中排泄（マスバラン ス試験）	GT-157-PK-2 [4.2.2.5-1]	雌雄ビーグル犬	経口、 静脈内	[¹⁴ C]-エリグルスタットを 2.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与又は 25 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与した放射能がほぼ完全に回収され（90～94%）、大部分が糞中（50～67%）、少量が尿中（25～30%）に排泄された。
乳汁中排泄	MIL0071 [4.2.2.5-2]	雌 Sprague-Dawley ラット	経口	授乳期の Sprague-Dawley 雌ラットに [¹⁴ C]-エリグルスタットを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、乳児消化管への放射能移行量に基づき、投与後 24 時間までの乳汁中排泄率は投与総放射能の約 0.23% と見積もられた。
薬物動態学的薬物相互作用（Module 2.7.2 参照）				
その他の薬物動態試験				
5-カルボン酸体 Genz-399240 の PK（単回投与）	DMPK12-R004 [4.2.2.7-1]	雄 Sprague-Dawley ラット	経口、 静脈内	t _{max} : 0.6～1.5 時間、%F : < 2%、CL : 31.7 mL/min/kg、Vd _{ss} : 0.337 L/kg、t _{1/2} : 1.01 時間（Genz-399240 を 3 mg/kg 静脈内並びに 10 及び 30 mg/kg 経口）
5-カルボン酸体 Genz-399240 の PK（単回投与）	DMPK11-R087 [4.2.2.7-2]	雄 Sprague-Dawley ラット	皮下	t _{max} : < 0.250 時間、AUC _{0-∞} : 685、2500 及び 13400 ng・h/mL（それぞれ Genz-399240 を 1、5 及び 25 mg/kg）

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

試験の種類	報告書番号 [添付資料番号]	試験系	投与方法	試験成績
5-カルボン酸体 Genz-399240 の TK（反復投与）	GT-157-TX-61 [4.2.3.7.5-3]	雌雄 Sprague-Dawley ラット	皮下	$t_{\max}$: 0.25~0.5 時間、 AUC_{0-t} : 4466 及び 5216 ng•h/mL（それぞれ雄及び雌ラット）（5-カルボン酸体の Genz-399240 を NOAEL である 6 mg/kg 皮下投与 13 週目）
PK（単回投与）	DMPK11-R058 [4.2.2.7-3]	雌雄 D409V／null マウス	経口	$t_{\max}$: < 1 時間、 $C_{\max}$: 1450 及び 1420 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$: 4230 及び 2600 ng•h/mL（それぞれ雄及び雌マウス）（エリグルスタットを 150 mg/kg 経口投与）
ヒト PK 予測	DMPK12-R062 [4.2.2.7-4]	モデル化及び シミュレーション	In silico	推定値 $t_{\max}$: 1.67 時間、%F : 8.97%、CL : 26.9 mL/min/kg、 V_z : 14.4 L/kg、 $t_{1/2}$: 6.15 時間

3.2 吸収

エリグルスタットの吸収を *in vitro*、*in situ* 及び *in vivo* で評価した。Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験において、エリグルスタットは高膜透過性の対照化合物であるラベタロールに比べて高い膜透過係数を示し、*in situ* ラット腸管灌流試験では、高膜透過性の対照化合物であるメトプロロールに比べて高い膜透過速度を示した。これらのデータから、エリグルスタットは膜透過性が高いことが示された。

エリグルスタットを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与又は 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中薬物動態特性は、検討した動物種全体（マウス、ラット、イヌ及びサル）を通して類似していた。ヒト同様、エリグルスタットを単回経口投与したときの吸収は速やかであり、検討したすべての動物種を通して、 t_{max} は 1 時間以内であった。経口投与時のバイオアベイラビリティは低く、マウス、ラット、イヌ及びサルで 0.8～18%、ヒトでは 4.5%であった。

雌雄の Sprague-Dawley ラットにエリグルスタットを 5～50 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したとき、エリグルスタットは速やかに吸収されて全身循環系に入り、 t_{max} は 1 時間以内であった。1 日目及び 26 週目において、平均 C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量比を上回る増加を示した。投与期間中、血漿中にエリグルスタットが蓄積することが観察された。雄ラットの 26 週目における平均 C_{max} は 1 日目に比べて 1.6～2.2 倍高く、平均 AUC_{0-t} は 1.5～2.1 倍高かった。また、雌ラットの 26 週目における平均 C_{max} は 1 日目に比べて 1.4～5.3 倍高く、平均 AUC_{0-t} は 1.7～3.7 倍高かった。 AUC に性差が認められ、1 日目における雌の平均 AUC_{0-t} は雄に比べて最大 1.5 倍高く、26 週目では最大 2.5 倍高かった。

ニュージーランドホワイト種妊娠ウサギにエリグルスタットを 10～100 mg/kg/日の用量で交配後 6 日から交配後 18 日まで 1 日 1 回反復経口投与したとき、エリグルスタットは速やかに吸収され、 t_{max} は 2 時間以内であった。平均 C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量比を上回る増加を示した。交配後 6 日から 18 日までの間で血漿中にエリグルスタットが蓄積することが観察され、平均 C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ、1.3～2.2 倍及び 1.7～6.0 倍に増加した。

雌雄のビーグル犬にエリグルスタットを 2～10 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、エリグルスタットは速やかに吸収され、1 日目、6 週目及び 13 週目のすべての用量において、 t_{max} は 1 時間以内であった。全体として、平均 C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量にほぼ比例して増加した。この投与期間及び投与量範囲を通して、明白な全身性の蓄積は認められなかった。

3.3 分布及び蛋白結合

定常状態における分布容積は、マウス、イヌ及びサルで体内総水分量に比べて大きく（2.07 L/kg 以上）、これとは対照的に、ラットにおける分布容積（0.556 L/kg 以下）は限られていた。

各動物種及びヒトにおいて、エリグルスタットは0.1～1.0 µmol/Lの濃度範囲で中等度から高いin vitro 血漿蛋白結合率を示し、マウス、ラット及びイヌ（97.2～99.0%）、サル（92.0～92.2%）、ヒト（76.4～79.5%）の順であった。マウス、ラット、イヌ及びサルにおける血漿蛋白結合率は0.1～1.0 µmol/Lの濃度範囲で薬物濃度に依存しなかったが、1.0～10 µmol/Lの濃度範囲では、濃度依存性が認められるようになり、濃度が高いほど（10 µmol/L）、結合率は低く、ラットで79.7%、イヌで91.5%、サルで80.7%であった。ヒト血漿中でのエリグルスタットの蛋白結合率は概して濃度に依存せず、0.01 µmol/Lにおける82.9%から1.0 µmol/Lにおける76.4%の範囲であった。

ラット及びイヌ全血（濃度範囲0.1～10 µmol/L）、並びにヒト全血（濃度範囲0.1～1.0 µmol/L）中でエリグルスタットの平均赤血球/血漿分配係数（ $K_{RBC/plasma}$ ）は0.7～1.9の範囲であった。ヒトにおける赤血球/血漿分配係数に明らかな性差は認められなかった。

QWBA 法により評価した各動物種における in vivo 組織分布プロファイルは類似していた。マウス又はラットに $[^{14}C]$ -Genz-99067 又は $[^{14}C]$ -エリグルスタットを単回経口投与したとき、放射能は組織に迅速かつ広範囲に分布し、組織中放射能濃度は約0.5～1 時間後に最高値に達した後、時間経過とともに低下した。胆嚢、腎臓、肝臓、膀胱及び腸管に高濃度の放射能が認められ、肺、脾臓、心臓、副腎、下垂体、前立腺及び骨髄に中等度の濃度の放射能が認められた。脳、眼、精巣及び脊髄には、全く又は限られた濃度の放射能しか認められなかった。しかし、P-gp を欠損するマウスの脳組織では、正常なマウスに比べて10 倍高い放射能が認められ、エリグルスタットがトランスポーターであるマウス P-gp の基質であることが示された。

妊娠12 日目及び17 日目の雌ラットに $[^{14}C]$ -エリグルスタットを30 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与2 時間後に胎児への放射能移行が認められたが、24 時間後では定量下限（LLOQ）付近又はLLOQ 未満となった。

3.4 代謝

ラット、イヌ、サル及びヒトにおいて、エリグルスタットはin vitro 及びin vivo で主にCYP450 酵素による逐次的な酸化的代謝を介して広範に代謝された。エリグルスタットは、親分子のオクタノイル部分、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン部分及びピロリジン部分で代謝された。エリグルスタットの主な代謝経路には、オクタノイル部分の逐次的酸化及び上述の3つの部分における複数箇所の酸化

が含まれていた。エリグルスタットは一次代謝物である 7-水酸化体の Genz-256416、6-水酸化体の Genz-311752、5-水酸化体の Genz-258179 及びアミン体の Genz-256222 に代謝された。一次代謝物の水酸化体は二次代謝物であるケトン体 (7-ケトン体の Genz-258162 及び 6-ケトン体の Genz-527862) に代謝された後、さらにカルボン酸体 (6-カルボン酸体の Genz-399207、5-カルボン酸体の Genz-399240 及び 4-カルボン酸体の Genz-682042) に代謝された。

In vitro 代謝物プロファイルは、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を通して類似していた。ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞で検出されたすべての代謝物が、in vitro で検討した少なくとも 1 種類の動物種において認められた。ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム及び肝細胞におけるエリグルスタットの主代謝物は、7-水酸化体の Genz-256416 であった。

ラット、イヌ、ウサギ、サル及びヒトにおける in vivo 代謝物プロファイルは、一次代謝物の水酸化体及び二次代謝物のケトン体に関して類似していたが、酸含有代謝物については異なっていた。ラットでは、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン部分の酸化に続いて、O-脱アルキル化、メチル化及び／又はグルクロン酸抱合化が逐次的に起こり、ラット固有の代謝物が生成した。ヒト血中総放射能の 10% を超える唯一の代謝物である 5-カルボン酸体の Genz-399240 (3.7 項参照) を含めて、臨床試験 GZGD02107 において放射能によって特定されたすべてのヒト血中代謝物が、検討した各動物種でも認められた。ヒト血中の 3 種類の主要カルボン酸体 (6-カルボン酸体の Genz-399207、5-カルボン酸体の Genz-399240 及び 4-カルボン酸体の Genz-682042) 濃度は、ラット及びイヌ血漿中では低濃度又は検出限界未満であったが、ウサギ及びサル血漿中では相当濃度で存在していた。

3.5 消失及び排泄

マウス、イヌ及びサルにおける静脈内投与後の血漿クリアランスは各動物種それぞれの肝血流量とほぼ同等又はそれ以上であり、ラットの血漿クリアランスは肝血流量の約半分であった。エリグルスタットを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの腎クリアランスは、ラットでは無視しうる程度であり、イヌで全身血漿クリアランスの 2% 未満、サルで全身血漿クリアランスの 1% 未満であったことから、各動物種における未変化体の腎排泄は、エリグルスタットの主消失経路ではないことが示された。マウス、ラット、イヌ及びサルにおける終末相半減期は短かった (2 時間未満)。

ラット及びイヌに [^{14}C]-エリグルスタットを単回投与したときの放射能の糞及び尿中排泄率は、静脈内投与後と経口投与後で類似しており、性差は認められなかった。また、雄ラットに [^{14}C]-エリグルスタットを単回経口投与したときと、エリグルスタットを 6 日間反復経口投与した後、[^{14}C]-エリグルスタットを単回経口投与したときとで、糞及び尿中への総放射能の排泄率は類似していた。ラット及び

イヌにおいて、エリグルスタットは未変化体及び代謝物として、迅速に排泄された。放射能の大部分は投与後 48 時間以内に糞及び尿中に排泄された。

雌雄のラットに $[^{14}\text{C}]$ -エリグルスタットを 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間以内に総放射能の 95～97%が回収され、総放射能の 81～82%が糞中に、11～14%が尿中に排泄された。雌雄のラットに $[^{14}\text{C}]$ -エリグルスタットを 100 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、又はエリグルスタットを 100 mg/kg の用量で 1 日 1 回 6 日間反復経口投与した後、 $[^{14}\text{C}]$ -エリグルスタットを 100 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、総放射能の 90～97%が回収され、糞中に総放射能の約 77～83%、尿中に総放射能の約 11～17%が排泄された。

雌雄のイヌに $[^{14}\text{C}]$ -エリグルスタットを 2.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、総放射能の 91～94%が回収された。放射能は主に糞中に排泄され（総放射能の 64～67%）、尿中には、投与後 24 時間以内に総放射能の約 24%が排泄された。イヌに $[^{14}\text{C}]$ -エリグルスタットを 25 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与後 168 時間以内に総放射能の約 90～92%が回収され、糞中に総放射能の約 50～57%、尿中に総放射能の約 26～30%が排泄された。

授乳期の Sprague-Dawley 雌ラットに $[^{14}\text{C}]$ -エリグルスタットを 30 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、乳児消化管への放射能移行量に基づき、投与後 24 時間までの乳汁中排泄率は投与総放射能の約 0.23%と見積もられた。

3.6 薬物動態学的薬物相互作用

動物を用いた薬物間相互作用試験は実施しなかった。ヒト組織及び生体試料を用いた *in vitro* 試験を実施し、エリグルスタット及び 10 種類の代謝物が主要薬物代謝酵素である CYP450、並びに P-gp、BCRP、MRP、BSEP、OATP、OAT、OCT などの排出及び取り込みトランスポーターを介して薬物間相互作用を起こす可能性を評価した。エリグルスタットは主に CYP2D6 によって代謝され、これより少ないが、CYP3A4 によっても代謝されたことから、臨床において、CYP2D6 又は CYP3A 阻害剤、若しくは CYP3A 誘導剤と併用投与したとき、薬物間相互作用が生じる可能性が示唆された。エリグルスタットは時間依存的に CYP2D6 を阻害したことから、エリグルスタットは自己阻害作用を示し、CYP2D6 によって代謝される併用薬を阻害する可能性が示唆された。

In vitro において、エリグルスタットはトランスポーターである P-gp の基質及び阻害剤であると特定されたことから、血液－脳関門の通過は限られることが示唆された。また、併用投与した P-gp 基質との間に腸管内で薬物間相互作用が生じる可能性が示唆された。

薬物間相互作用の可能性に関する評価結果については、[Module 2.7.2 の 3.1.9 項]を参照のこと。

3.7 その他の薬物動態試験

ヒトで特定されたすべての血中代謝物が、毒性試験に使用した動物種でも認められた。5-カルボン酸体の Genz-399240 は、ヒトにおける総薬物曝露量の 10%を超える全身曝露レベルで存在する唯一の主代謝物である。Genz-399240 を 6 mg/kg/日 (NOAEL) の用量で皮下投与したラット 3 ヶ月間反復投与毒性試験でその全身曝露量を測定したとき、ヒトに最高治療量 (150 mg) のエリグルスタットを 1 日 2 回投与したときに予想される全身曝露量と同程度以上であった。

要約すると、エリグルスタットの薬物動態特性は、マウス、ラット、イヌ及びサルなど、検討した動物種全体を通して概ね類似しており、ヒトにおける結果とも一致していた。経口投与時のバイオアベイラビリティは、すべての動物種において低かった。マウス及びラットにおいて、エリグルスタットは脳、眼、精巣及び脊髄を除く組織に広範囲に分布した。マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおいて、エリグルスタットは *in vitro* 及び *in vivo* で迅速かつ広範に代謝された。放射能によって特定されたすべてのヒト血中代謝物が、検討した各動物種でも認められた。

4 毒性試験

臨床で予定されているエリグルスタットの投与方法は 100 mg 1 日 2 回投与（遊離塩基 Genz-99067 84 mg 1 日 2 回に相当）である。エリグルスタットの毒性試験計画は、ラット及びイヌを用いた単回投与（急性）毒性試験、マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与（亜慢性及び慢性）毒性試験、ラット及びイヌの様々な器官系を用いた安全性薬理試験、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験、雄のラット及びサルを用いた精子形成試験、ラットを用いた探索的末梢神経障害試験、幼若ラットを用いた毒性試験から構成される。

4.1 単回投与（急性）毒性試験

エリグルスタットに関して実施した単回投与毒性試験の一覧を [表 5](#) に示す。

表 5 - 単回（急性）投与毒性試験

試験の種類／試験番号[添付資料番号]／GLP 適用	動物種／性別／動物数／群	投与量(mg/kg)／投与経路	投与期間	NOAEL	主な所見
ラット単回投与試験 ／GT-157-TX-39 [4.2.3.1-1]／GLP 適用	Sprague-Dawley ラット／ 4 群、雌雄各 5 例	0、3、10、20／ 静脈内持続注入	1 時間	20 mg/kg	投与に関連した死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理検査パラメータ（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査）及び器官重量に変化はみられず、剖検時に変化は認められなかった。
ラット単回投与及び 10 日間用量設定試験 ／GT-157-TX-3 [4.2.3.1-2]／GLP 適用	Sprague-Dawley ラット／ 単回投与：雌雄各 3 例 10 日間投与：雌雄各 4 例	単回投与：800、 1000、900、400 10 日間投与： 400 ^a 、200 ／強制経口	単回投与又は 3 若しくは 10 日間投与	200 mg/kg 未満	400、800、900 及び 1000 mg/kg 単回投与群のラット並びに 400 mg/kg を 3 日間投与したラットで、投与に関連した消化管作用及び恐らく消化管刺激に関連すると考えられる呼吸異常が認められた。200 mg/kg を 10 日間投与したラットで、体重減少、消化管作用、呼吸異常及び ALT 上昇が認められた。
イヌ最大耐量及び 10 日間用量設定試験／ GT-157-TX-4 [4.2.3.1-3]／GLP 適用	ビーグル犬／ 用量漸増期（雌雄各 1 例）： 50、100、35、25 最大耐用量（雌雄各 1 例）： 25 反復投与期：25	単回投与：50、 100、35、25； 10 日間投与：25 ／経口カプセル	単回投与又は 10 日間投与	25 mg/kg	カプセル剤として 25 mg/kg の用量を単回投与した後、14 日間観察したイヌ、及びカプセル剤として 25 mg/kg の用量を 10 日間連日反復投与したイヌで体重減少が認められた。剖検及び病理組織学的検査において、変化は認められなかった。

^a 毒性徴候が認められたため、3 日間投与後にこの群の投与を中止した。グループ 5 の代わりにグループ 6 の動物に、1 日 1 回 10 日間の投与を行った。

ラット及びイヌを用いて急性毒性試験を実施した。投与方法は、ラットでは、静脈内持続注入及び強制経口投与、イヌではカプセル投与のみとした。ラットにエリグルスタットを1時間静脈内持続注入により3~20 mg/kgの用量で単回投与し、14日間の休薬期間に供したときの忍容性は良好であり、測定したパラメータに変化はみられなかった。1時間静脈内持続注入により単回投与したときの無毒性量（NOAEL）は20 mg/kgであると考えられた。

ラットにエリグルスタットを400、800、900又は1000 mg/kgの用量で単回強制経口投与したとき、流涎、被毛湿潤、被毛の部分的汚れ、被毛の菲薄化、努力性又は異常な呼吸及びくしゃみ、糞量減少及び腹部膨満が認められた。これらの用量を投与した一部の動物が数日以内に死亡発見又は安楽死に至った。すべての用量がMTDを超えていたので、その後のラット反復投与毒性試験の用量として200 mg/kgを選択した。

イヌに一連の用量のエリグルスタットをカプセル剤として、投与の間に少なくとも24時間のウォッシュアウト期間を設けて単回経口投与した。摂食下又は絶食下での投与の影響についても検討した。したがって、イヌ2例に50、100及び35 mg/kgを絶食下投与した後、35及び25 mg/kgを摂食下投与した。これらの投与は、同じ2例のイヌに約2日間の間隔を空けて実施した。さらに、イヌ2例からなる2番目の群に25 mg/kgの用量を絶食下で投与した後、14日間の観察期間に供した。50、100及び35 mg/kg（絶食）並びに35及び25 mg/kg（摂食）を含むすべての用量において、嘔吐が認められた。絶食下で25 mg/kgの用量を単回投与した動物において、観察期間の7日目から14日目にかけて、雄及び雌でそれぞれ0.3及び0.7 kgの体重減少が認められた。絶食下又は摂食下でカプセル剤を単回投与したとき、いずれの用量においても、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検に被験物質に関連した影響はみられなかった。

注目に値することとして、後に実施した10日間反復投与試験でイヌに摂食下で25 mg/kgの用量を投与しても、嘔吐は認められなかった。したがって、25 mg/kg単回投与は、絶食下ではMTDを超えているが、摂食下ではMTDであると考えられた。

4.2 反復投与（亜慢性及び慢性）毒性試験

エリグルスタットに関して実施した主要な反復投与毒性試験の一覧を表6に示す。

表 6 - 反復強制経口投与（亜慢性及び慢性）毒性試験

試験の種類／試験番号[添付資料番号]／GLP 適用	動物種／性別／動物数／群	投与量 (mg/kg)	投与期間	NOAEL	主な所見
ラット 28 日間試験／GT-157-TX-5 [4.2.3.2-5]／GLP 適用	Sprague-Dawley ラット／ 主試験：4 群、雌雄各 10 例； 回復試験：グループ 1 及び 4：雌雄各 5 例； トキシコキネティクス試験：グループ 2～4：雌雄各 9 例	0、5、15、50 BID	28 日間	30 mg/kg/日 (15 mg/kg BID)	主に 100 mg/kg/日群で流涎が認められ、30 及び 100 mg/kg/日群の雌のみで体重増加量がわずかに減少した。
ラット 26 週間試験／GT-157-TX-17 [4.2.3.2-6]／GLP 適用	Sprague-Dawley ラット／ 主試験：グループ 1 及び 4：雌雄各 20 例；グループ 2 及び 3：雌雄各 14 例 トキシコキネティクス試験：グループ 2～4：雌雄各 6 例	0、5、15、50	26 週間	50 mg/kg/日	5 及び 15 mg/kg/日投与時の忍容性は良好であり、検討したパラメータに変化は誘発されなかった。器官重量に対する影響はなく、剖検でも特記すべき所見は認められなかった。 50 mg/kg/日投与群では、死因不明の死亡 1 例が認められたが、忍容性は良好であった。
イヌ 28 日間試験／GT-157-TX-6 [4.2.3.2-7]／GLP 適用	ビーグル犬／4 群、雌雄各 3 例	0、2.5、5、12.5 BID	28 日間	NOAEL : 5 mg/kg/日	5、10 及び 25 mg/kg/日の用量（2.5、5 及び 12.5 mg/kg 1 日 2 回）で強制経口投与したとき、10 mg/kg/日（主試験の雌 1 例）及び 25 mg/kg/日（主試験のすべての雌及び回復性試験の雄 1 例）において、リンパ萎縮が認められた。 25 mg/kg/日群において、この所見は 14 日間の休薬後も残存していた。
イヌ 13 週間試験／GT-157-TX-15 [4.2.3.2-8]／GLP 適用	ビーグル犬／ グループ 1 及び 4：雌雄各 6 例； グループ 2 及び 3：雌雄各 4 例	0、2、5、10	13 週間	NOAEL : 5 mg/kg/日	2、5 又は 10 mg/kg/日で 13 週間強制経口投与したときの忍容性は良好であった。10 mg/kg/日群において、胸腺の重量減少及び小型化がみられ、これに関連してリンパ球枯渇が認められた。4 週間の休薬後には、これらの変化は認められなかった。

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

試験の種類／試験番号[添付資料番号]／GLP 適用	動物種／性別／動物数／群	投与量 (mg/kg)	投与期間	NOAEL	主な所見
イヌ 52 週間試験 ／GT-157-TX-23 [4.2.3.2-9]／GLP 適用	ビーグル犬／ グループ 1 及び 4：雌雄各 6 例； グループ 2 及び 3：雌雄各 4 例	0、2、5 、10	52 週間	10 mg/kg/日	2、5 又は 10 mg/kg/日の用量で 52 週間強制経口投与したときの忍容性は良好であり、検討したいずれの評価項目についても、投与に関連した変化はみられなかった。

エリグルスタットの亜慢性（28 及び 90 日間）及び慢性（6 又は 12 ヶ月間）毒性試験において、ラット及びイヌで認められた全身毒性は、用量依存的かつ可逆的であり、一般に軽度のものであった。エリグルスタットの安全性プロファイルに関連すると考えられる影響が認められた器官は、消化管、リンパ節、胸腺及び脾臓、雄性生殖器（ラットのみ）、肝臓（ラットのみ）並びに心血管系であった。各推定標的器官について、種々の試験で認められた影響を詳細に考察しながら、総合的に分析して以下の項に示す。

4.2.1 消化器系

毒性試験で使用したすべての動物種で消化管作用が観察されるとともに、先に述べたように、消化管通過に及ぼす急性作用に関する安全性薬理試験でも影響が認められた。これらの作用によって、いくつかの反復投与毒性試験における最高用量が制限された。ラットでは、毒性試験で用量依存的な流涎が認められ、100 mg/kg の単回投与によって消化管通過が完全に阻害された。ラットに 20 mg/kg の用量を単回経口投与したときには、消化器系機能（通過時間、胃内容排出）に対する影響は認められなかった（GT-157-TX-13 [添付資料 4.2.1.3-14]）。イヌを用いた毒性試験では、一般に 25 mg/kg 以上で嘔吐が発現した（GT-157-TX-4 [添付資料 4.2.3.1-3]）。

In vitro 受容体スクリーニング試験（リガンド結合試験）で得られたデータから、エリグルスタットの推定消化管作用機序が示唆されている。これらの試験で検討した最高濃度である 10 $\mu\text{mol/L}$ （4.2 $\mu\text{g/mL}$ ）でエリグルスタットと相互作用を示した数種の受容体が消化管に対する作用に寄与している可能性がある (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13)。具体的には、10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で μ オピオイド受容体（MOP）への結合が 53%、 κ オピオイド受容体（KOP）への結合が 27% 阻害された。この試験では、エリグルスタットがこれらの受容体の作動薬として作用するのか、拮抗薬として作用するのかは不明であり、リガンドの結合阻害が明らかになったのみであった。モルヒネなど、これらのオピオイド受容体の作動薬を臨床で使用した場合、消化管運動が抑制され、便秘が発現すると報告されている (14)。その他の受容体に対するエリグルスタットの結合も消化管運動に影響する可能性がある。エリグルスタット（10 $\mu\text{mol/L}$ ）はドーパミン受容体 D3（69% 阻害）及び D4.4（60% 阻害）と相互作用した。さらに、5HT 受容体の作動薬及び拮抗薬は様々な消化管作用を有すると考えられ、エリグルスタット（10 $\mu\text{mol/L}$ ）は 5HT 1A（65% 阻害）、2A（62% 阻害）、2B（55% 阻害）及び 6（73% 阻害）と相互作用した。さらに、消化管作用と関連していると考えられる末梢 BZD 受容体（24% 阻害）及び Cav1.2 L-型受容体（46% 阻害）との軽度～中等度の相互作用も認められた。

したがって、エリグルスタットで認められた消化管運動抑制の多くにオピオイド受容体との相互作用が関与していると考えられるが、他の受容体、特に 5HT 受容体及びドーパミン受容体との相乗効果が毒性試験で認められた異常に寄与している可能性がある。しかし、これらの相互作用は、臨床で推定される平均曝露量に比べて非常に高い濃度のみであったことから、臨床との関連性及びこれらの受

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

容体結合データがもたらす影響は不明である。受容体結合試験で検討した 10 $\mu\text{mol/L}$ (4.2 $\mu\text{g/mL}$) の濃度では、臨床で推定される平均 C_{max} 値 44.3 ng/mL (SIM0124) に比べて約 100 倍高い。

4.2.2 生殖毒性試験

エリグルスタットに関して実施した生殖・発生毒性試験の一覧を [表 7](#)に示す。

表 7 - 生殖発生毒性試験

試験の種類／試験番号 [添付資料番号]／GLP 適用	動物種／性別／動物 数／群	投与経路及び 投与量(mg/kg)	投与期間	NOAEL	主な所見
受胎能及び着床までの初期 胚発生に関する試験／ GT-157-TX-24 [4.2.3.5.1-1]／GLP 適用	Sprague-Dawley ラ ット／4 群、雌雄各 24 例	強制経口／0、 10、30、100	雄：交配前 29 日間及び交配 期間中 雌：交配前 15 日間、交配期間 中及び妊娠中 (交配後 7 日 まで)	30 mg/kg/日 (全身 毒性) ; 100 mg/kg/日 (交 配及び受胎能)	100 mg/kg/日群の雌雄及び 30 mg/kg/日群の雄で流 産が認められた。100 mg/kg/日群の雄の凝固腺 (前 立腺) で垂急性炎症が認められた。
胚及び胎児発生に関する 試験／GT-157-TX-20 [4.2.3.5.2-2]／GLP 適用	Sprague-Dawley ラ ット／4 群、雌 24 例	強制経口／0、 10、30、120	交配後 6～17 日	30 mg/kg/日 (母動 物毒性及び胚・胎 児発生)	120 mg/kg/日群において、母動物毒性が認められ、 軽度から中等度の体重増加抑制及び摂餌量減少が みられた。後期吸収胚数、死亡胚数及平均着床後死 亡率が増加した。胎児体重が減少し、脳室拡張 (変 異) を示す胎児発現率が上昇した。骨格検査におい て、肋骨数又は腰椎数の異常 (奇形) が認められる 胎児 4 例が認められ、多くの胎児で低胎児体重の結 果として骨化不良 (変異) がみられた。 30 及び 10 mg/kg/日群において、投与に関連すると 考えられる影響は認められなかった。
胚及び胎児発生に関する 試験／GT-157-TX-21 [4.2.3.5.2-4]／GLP 適用	ニュージーランドホ ワイト種ウサギ／主 試験：4 群、雌 20 例 ; サテライト群：4 群、 雌 4 例	強制経口／0、 10、30、100	交配後 6～18 日	30 mg/kg/日 (母動 物毒性) ; 100 mg/kg/日 (胚 ・胎児発生)	100 mg/kg/日群において、体重増加量及び摂餌量が わずかに減少した。いずれの用量においても、胚・ 胎児発生に対する影響は認められなかった。

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

試験の種類／試験番号 [添付資料番号]／GLP 適用	動物種／性別／動物数／群	投与経路及び 投与量(mg/kg)	投与期間	NOAEL	主な所見
出生前及び出生後の発生に関する試験／ GT-157-TX-29 [4.2.3.5.3-1]／GLP 適用	Sprague-Dawley ラット／主試験：4 群、雌 24 例；サテライト群：グループ 1：雌 2 例；グループ 2～4：雌 6 例	強制経口／0、10、30、100	交配後 6 日～分娩後 21 日	100 mg/kg/日（F1 世代） 30 mg/kg/日（F0 世代） 30 mg/kg/日（出生児発達）	100 mg/kg/日群において、F0 世代の雌で流産が認められ、妊娠期間中の平均体重増加量が減少し、妊娠及び授乳期間中の平均摂餌量が低値を示した。平均着床後死亡率は対照群に比べて著しく高く、平均出生児数はわずかに少なかった。平均出生児体重及び体重増加量は、授乳期間を通して、F1 世代終了時まで（F1 雌動物の妊娠中を除く）、一貫して低値を示した。 30 mg/kg/日において、雌 2 例が死亡発見されたが（1 例は妊娠終了時、もう 1 例は授乳開始時）、剖検において、肉眼的異常は認められず、死因は特定されなかった。
ラット 4 週間精子形成試験／GT-157-TX-28 [4.2.3.5.1-2]／GLP 適用	成熟 Sprague-Dawley ラット／主試験：グループ 1～2：雄 35 例；グループ 3：雄 36 例；グループ 4：雄 41 例 サテライト群：グループ 1～3：雄 6 例	強制経口／0、15、50、100 BID	4 週間又は 2 週間（100 mg/kg BID のみ）	30 mg/kg/日（全身毒性） 30 mg/kg/日（精子形成及び雄生殖器官）	100 mg/kg BID は MTD を超えており、中用量である 50 mg/kg BID では、体重増加量及び摂餌量が減少した。中用量及び高用量群の両方で ALT が有意に上昇した。精子の運動性及び形態並びに病理組織学的異常は投与に直接関連していると結論された。両用量において、9 週間の休薬後に完全な回復が認められ、12 週間（50 mg/kg BID）又は 14 週間（100 mg/kg BID）の休薬後にこれが確認された。
サル 4 週間精子形成試験／GT-157-TX-31 [4.2.3.5.1-3]／GLP 非適用	カニクイザル／雄 4 例	経口（経鼻胃管）／36 mg/kg BID	28 日間；精子評価、投与後 2 回の精子形成サイクル	少なくとも 36 mg/kg BID	探索的予備試験において、3730 ng・hr/mL という高い曝露量でも、精子パラメータに対する投与に関連した影響はみられなかった。

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

試験の種類／試験番号 [添付資料番号]／GLP 適用	動物種／性別／動物数／群	投与経路及び 投与量(mg/kg)	投与期間	NOAEL	主な所見
幼若動物を用いた毒性試験／GT-157-TX-48 [4.2.3.5.4-2]／GLP 適用	Sprague-Dawley ラット／主試験：グループ 1～4：雌雄各 10 例；受胎能試験：雌雄各 20 例；回復試験：グループ 1 及び 4：雌雄各 10 例；トキシコキネティクス試験：グループ 2～4：雌雄各 3 例	強制経口／0、5、15、25 BID	22 日齢から開始して 10 週間	30 mg/kg/日 (15 mg/kg BID) (総合) 50 mg/kg/日 (25 mg/kg BID) (成長、身体的発達、神経学的発達及び受胎能)	15 又は 25 mg/kg BID 群において、通常、一方の性別のみで血液学的検査及び血液生化学的検査パラメータに軽度の変化が認められた。また、尿検査値変化、下顎リンパ節の病理組織学的変化及び可逆的な平均肝臓重量の増加（雌のみ）が認められた。いずれの用量においても、成長、身体的発達、神経学的発達及び受胎能に対する影響はみられなかった。

4.2.2.1 受胎能及び発生毒性

ラット及びウサギを用いて催奇形性試験を実施した。ラットにおける母動物毒性及び胚胎児発生に関する NOAEL はいずれも 30 mg/kg/日であった。したがって、明白な母動物毒性が誘発される用量のみで発生に対する影響が認められた。ウサギにおいて、母動物毒性に関する NOAEL は 30 mg/kg/日、胚胎児発生に関する NOAEL は 100 mg/kg/日であった。全体として、これらの試験から、治療用量のエリグルスタットを投与したときに予想される血漿中濃度では、受胎能及び発生毒性リスクはないことが示された。

4.2.2.2 雄性生殖器に対する影響

ラットを用いた受胎能に関する試験 (GT-157-TX-24) において、凝固腺で病理組織学的変化 (炎症) が認められたことから、探索的毒性試験 2 試験、すなわち、成熟ラット (GT-157-TX-28) 及び成熟カニクイザル (GT-157-TX-31) を用いた試験を実施し、特に精子形成及び雄性生殖器に対するエリグルスタットの毒性作用について評価した。

ラット試験では、Sprague-Dawley 雄ラット 35 例 (約 12 週齢) からなる 4 群に、エリグルスタットを 0、15、50 又は 100 mg/kg BID (30、100 又は 200 mg/kg/日) の用量で 4 週間にわたり 1 日 2 回強制経口投与した。投与 2 週間後に高用量群の動物で食欲不振、体重減少、円背位、脱毛などの重大な毒性徴候が認められた。14 日後に投与を中止する決断を下し、動物 5 例を安楽殺して剖検を実施した。さらにこの群の動物 5 例 (早期安楽殺又は死亡発見) について、部分的な剖検を実施した。残りの投与群 (対照群、低用量群及び中用量群) については、試験実施計画書に従って試験を継続した。

高用量群の動物の精子分析から、精子数の減少 (約 25%減少)、運動精子数の減少 (約 20%減少) 及び正常形態精子数の減少 (約 15%減少) がみられた。これらの高用量群の動物の組織に関する病理組織学的検査において、精巣、精巣上体及び凝固腺に投与に関連した所見が認められた。精巣に生殖細胞の変性/壊死が評価可能動物 9 例中 6 例でみられ、精子形成段階のステージ 14 又は初期段階 (ステージ 1、2、3) で影響を受けた精母細胞又は円形精子細胞を伴っていた。精巣上体管内 (特に、頭部) に脱落細胞数の増加が評価可能動物 10 例中 7 例で認められた。上皮組織は無傷であったことから、これらの細胞は精巣に由来すると考えられ、精巣で認められた生殖細胞の変性 (円形精子細胞) と一致していた。注目すべき点として、精巣及び精巣上体は正常であり、これらの病理組織学的所見は精子形成の変化による二次的なものであると考えられた。上皮過形成及び粘膜萎縮を伴う凝固腺の急性炎症が評価可能な高用量群のラットすべてでみられた。

投与 4 週間後に対照群、低用量群及び中用量群の動物の一部（各群 5 例）を安楽殺した。これらすべての動物において、精子の数、運動性及び形態を含む精子分析パラメータは正常であった。中用量群の動物の病理組織学的検査において、凝固腺の両側萎縮のみが 5 例中 4 例でみられた。これに伴って、凝固腺の分泌量減少、陥凹上皮、及びときに上皮細胞内黄色色素沈着（萎縮による二次的なリポフスチン沈着）が認められた。中用量群の精巣及び精巣上体には、変化は認められなかった。低用量群の動物では、凝固腺、精巣及び精巣上体を含むいずれの組織においても、投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

精子パラメータの遅発性変化及び投与終了時点で既に認められた影響の回復性を評価するため、投与期間終了後 3 週間ごとに回復性評価群の安楽殺（各群 5 例）を計画した。最初の 3 週間の回復安楽殺時点における精子数パラメータは、すべての投与群で正常範囲内であった。病理組織学的検査から、投与期間終了時点で高用量群で認められた影響の部分的回復が確認された。しかし、病理組織学的検査において、中用量群では、凝固腺に投与に関連した所見が動物 5 例中 2 例（投与終了時点では 5 例中 4 例）で認められ、精巣に軽微な生殖細胞の変性／壊死が動物 5 例中 1 例、精巣上体に脱落細胞が 5 例中 2 例（投与終了時点では 5 例中 0 例）で認められた。

6 週間の休薬後、100 mg/kg BID 群で精巣及び精巣上体に 2 例で依然として病変が認められ、凝固腺の上皮過形成が 3 例で残存していた。15 及び 50 mg/kg BID 群では、6 週間の休薬後に影響は認められなかった。9 週間の休薬後には影響が認められなかったことから、投与後 6 週間に残存していた影響はすべて可逆的なものであった。

ラットの精子形成に対する影響に関する NOAEL は 15 mg/kg BID であると考えられた。これはラットを用いた 28 日間毒性試験（GT-157-TX-5）で過去に特定された NOAEL と同じであった。唯一の評価時点であった 1 日目における高用量群（50 mg/kg BID）の平均曝露量（AUC）及び C_{max} はそれぞれ、2,967 ng•h/mL 及び 1,159 ng/mL であり、この時点で精子形成に対する影響が認められた。精子に対する影響及び凝固腺の異常に関する NOAEL である低用量 15 mg/kg BID における平均 AUC 及び C_{max} はそれぞれ、518 ng•h/mL 及び約 426 ng/mL であった。

交配直前の雄ラットにエリグルスタットを 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 28 日間投与したセグメント I 生殖毒性試験（GT-157-TX-24）において、凝固腺に炎症が認められた。しかし、精子パラメータ（精子数、運動性及び形態）及び雄受胎能に対する影響はみられなかった。経過観察期間が短かったため、授精周期に対する遅発的影響の可能性を否定することはできなかった。

げっ歯類を用いた慢性毒性試験（GT-157-TX-17）で実施した病理組織学的検査でも、雄性生殖器に対する影響を評価した。この試験では、ラットにエリグルスタットを 5、15 及び 50 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 26 週間投与した後、8 週間の休薬期間を設けた。50 mg/kg/日群における血漿中濃度は、精子

形成試験のこの用量で報告された濃度と同程度であった。最高用量で消化管刺激が認められたことを除いて、忍容性は概ね良好であった。精子パラメータ及び凝固腺の検査は行わなかったが、1日1回6ヵ月間投与後の精巣及び精巣上体は組織学的に正常であり、これらの標的器官に対する累積毒性はないことが示唆された。

非げっ歯類モデルの精子パラメータに対する影響を評価するために立案された予備的な探索的試験では、成熟カニクイザルに 36 mg/kg BID の用量で 4 週間強制経口投与した後、10 週間又は 18 週間（1 回又は 2 回の精子形成サイクル）の休薬期間に供した。忍容性は良好であり、血漿中濃度は、第 2 相及び第 3 相臨床試験における測定値以上であった。精子の運動性、形態、濃度及び総生存精子数に投与に関連した重要な影響はみられなかった。

注目すべき点として、多くの実験動物種には凝固腺が存在し、膿栓形成に関与している。凝固腺はラット及びその他の動物種には存在するが、ヒトでは痕跡器官に過ぎないことから、ラット試験で認められた凝固腺の萎縮及び炎症のヒトでの意義は不明である。

マウスに放射性標識エリグルスタットを投与した QWBA 試験（GT-157-PK-17 [添付資料 4.2.2.3-3]）の解析から、精巣上体及び精巣への分布パターンは、GCS 阻害剤ミグルスタットで報告されているパターンと同様であることが示された。ミグルスタットでは、ラット及びマウスの両方で精子形成の可逆的阻害が報告されているが (15)、正常な男性では明白な影響は認められていない (16)。精子形成障害はげっ歯類における種特異的な作用である可能性がある。このような特異性に関係なく、ラットで精子形成障害を誘発するには非常に高い曝露量が必要であり（AUC 2,967 ng•hr/mL 及び C_{max} 1,159 ng/mL）、これらの値と、ヒトに臨床量を投与したときに予想される AUC 307 ng•hr/mL 及び C_{max} 44.3 ng/mL（SIM0124）を比較すると大きな安全域が得られることから、エリグルスタットが患者に重大なリスクをもたらす可能性は極めて低いと考えられる。

4.3 幼若動物を用いた毒性試験

発達中の器官に対する影響を特定するため、幼若ラットを用いて、用量設定試験（GT-157-TX-47 [添付資料 4.2.3.5.4-1]）を実施した後、幼若動物を用いた毒性試験（GT-157-TX-48）を実施した。ラットに 22 日目の離乳時から 91 日目まで 1 日 2 回強制経口投与した。この投与期間は、エリグルスタットで予定されている 2～18 歳の小児年齢に相当する。幼若動物におけるエリグルスタットの曝露量及び薬理活性（用量設定試験における GL-1 低下）は、成熟動物と同様であった。最高用量である 50 mg/kg/日（25 mg/kg BID）まで、成長、身体的発達、神経学的発達、免疫機能及び受胎能に対する投与の影響はみられなかった。さらに、ルクソール・ファーストブルー染色により、すべての用量を通して、脳、脊髄及び坐骨神経における正常な髄鞘形成がみられた。

4.4 遺伝毒性試験

エリグルスタットに関して実施した遺伝毒性試験の一覧を表 8 に示す。In vitro 及び in vivo 遺伝毒性のいずれにおいても、エリグルスタットに変異原性及び染色体異常誘発作用は認められなかった。

表 8 - 遺伝毒性試験

試験の種類／試験識号[添付資料番号]／GLP 適用	試験系／系統	濃度（濃度範囲／代謝活性化系）	結果（陽性／陰性／判定不能）
細菌（ネズミチフス菌及び大腸菌）を用いる復帰突然変異試験 プレート法／GT-157-TX-1 [4.2.3.3.1-1]／GLP 適用	TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び WP2 uvrA	0、1.5、5.0、15、50、150、500、1500 及び 5000 µg/プレート	陰性
哺乳類の培養細胞（ヒト末梢血リンパ球）を用いる in vitro 染色体異常試験／GT-157-TX-2 [4.2.3.3.1-2]／GLP 適用	ヒト末梢血リンパ球	活性化系存在下及び非存在下、4 時間処理：0、3.13、6.25、12.5、25、50、60、80 µg/mL 活性化系非存在下、20 時間処理：0、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50、60 µg/mL	陰性
小核試験／GT-157-TX-16 [4.2.3.3.2-1]／GLP 適用	Swiss lco: OF1 マウス	0、68.75、137.5、275 mg/kg/日	マウス骨髓細胞の染色体及び細胞分裂装置の損傷に関して陰性

4.5 がん原性試験

エリグルスタットに関して実施したがん原性試験の一覧を表 9 に示す。マウス及びラットのいずれにおいても、エリグルスタットは発がん性を示さなかった。また、いずれの動物種においても、エリグルスタットは生存率に有害な影響を及ぼさず、すべての場合において、高用量は両動物種の MTD と少なくとも同等以上であることが明らかになった。

表 9 - がん原性試験

試験の種類／試験番号[添付資料番号]／GLP 適用	投与量／投与経路 (mg/kg/日)	曝露量 AUC _{0-t} ^a (ng•h/mL)	動物種／動物数	主な所見
マウス2年間試験／GT-157-TX-43 [4.2.3.4.1-1]／GLP 適用	0、10、25、75／混餌	NC	CrI:CD-1 (ICR)マウス／投与群3群、雌雄各60例；対照群2群、雌雄各60例	雌雄いずれにおいても、エリグルスタットは75 mg/kg/日の用量までがん原性を示さなかった。
ラット2年間試験／GT-157-TX-38 [4.2.3.4.1-2]／GLP 適用	雄：10、25、75 雌：5、15、50 ／強制経口	雄：129、486、1135 雌：75.9、415、825	Sprague-Dawley ラット／投与群3群、雌雄各50例；対照群2群、雌雄各50例	エリグルスタットは雄ラットで75 mg/kg/日の用量まで、雌ラットで50 mg/kg/日の用量まで、がん原性を示さなかった。

NC：十分な数の測定値が得られなかったため、計算せず。

^a 13 週目

マウスにおいて、10（雌のみ）、25 又は 75 mg/kg/日（雌雄）群の動物で、毒性変化でない肝細胞肥大の発現率及び重症度が用量依存的に上昇した。性別に関係なく、いずれの群においても、エリグルスタット投与に起因する腫瘍発現率の上昇は認められなかった。Poly-3 検定を用いた傾向検定 (Bieler and Williams の改良法(17)) により、以下の3つの腫瘍タイプに関して、統計学的に有意な発現率の上昇傾向が示された。

1. 雄の副腎皮質における皮質腺腫：75 mg/kg/日群の雄の発現率 2/60、対照群の発現率 0/120
2. 雌の副腎髄質における褐色細胞腫：75 mg/kg/日群の雌の発現率 2/60、対照群の発現率 0/120
3. 雌における皮膚線維肉腫：75 mg/kg/日群の雌の発現率 2/58、対照群の発現率 0/120

これらの腫瘍の発現率は、当該試験機関の対照データ及び Swiss CD-1 マウスに関する文献で報告されている発現率の範囲内であった（GT-157-TX-43）。さらに、これらの腫瘍と被験物質投与との因果関係を裏付ける前がん性病変も認められなかった。したがって、これら3種類の腫瘍タイプについて、エリグルスタット投与との関連性は否定された。

曝露量を推定するため、指定された時点でサテライト群の動物から血液試料を採取した。大部分の試料で被験物質の血漿中濃度が定量下限未満であったことから、これらのデータを用いたトキシコキネティクス解析は実施しなかった。しかし、曝露に関する薬力学的バイオマーカーとして、試験開始

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

13 週間後に GL-1 濃度を測定した。10、25 又は 75 mg/kg/日群の雌雄いずれについても、GL-1 濃度は対照群に比べて概ね低かったことから、反復投与後のエリグルスタットの全身曝露が確認された。

ラットがん原性試験において、75 mg/kg/日群の雄の肺で肉芽腫、慢性細気管支肺胞炎症及び気管支拡張症の発現率及び重症度が高くなった。これは異物（例えば、食物粒子）の吸入によるものではないかと考えられた。

生殖毒性試験の所見と一致して（表 7）、高用量群の雌雄の生殖器官でわずかに高い発現率で、精巣における精子細胞の肥大、凝固腺における炎症、子宮角における扁平上皮化生などの変化も認められた。

性別に関係なく、エリグルスタット投与に明らかに起因する腫瘍発現率の上昇は認められなかった。Poly-3 検定に従って実施した傾向検定（Bieler and Williams の改良法 (17)）により、以下の 3 つの腫瘍タイプに関して、統計学的に有意な発現率の上昇傾向が示された。

1. 雄における顆粒球性白血病（10 mg/kg/日群の雄の 2/50 vs. 対照群の 0/100）
2. 雄における歯牙腫（単一ラット；25 mg/kg/日群の雄の 1/50 vs. 対照群の 0/100）
3. 雌における乳腺腺腫（15 mg/kg/日群の雌 2/50 及び 50 mg/kg/日群の雌 2/50 vs. 対照群の 0/100）

これらの腫瘍に用量依存性はなく、その発現率は当該試験機関の対照データ及び文献で報告されている発現率と同程度であった。したがって、投与との関連性は低いと考えられた。さらに、乳腺腺癌、線維腺腫及び線維腫の総発現率は、種々の群で極めて類似しており、したがって、投与との関連性は否定された。

投与 1 日目及び 13 週目にトキシコキネティクス解析用のサテライト群の動物から血液試料を採取した。これらのデータから、雌雄のラットにエリグルスタットを単回及び反復投与したときの全身曝露量に中等度から高度の動物間変動が示された。検討した用量範囲を通して、13 週目における平均 AUC は、雄で 129～1135 ng•h/mL、雌で 76～825 ng•h/mL であった。高用量群におけるこれらの値は、臨床における平均 AUC の 307 ng•h/mL のそれぞれ約 4 倍及び 3 倍に相当した。

4.6 薬物乱用性評価

エリグルスタットは血液脳関門をほとんど又は全く通過せず、脳内曝露量は無視しう程度であり、また、毒性試験で神経学的影響を誘発する傾向が認められなかったことから、薬物乱用性評価 (DALA) 試験は実施しなかった。また、MDCKII-MDR1 細胞モデルを用いた in vitro 試験において (DMPK10-R020

[添付資料 5.3.2.3-2])、エリグルスタットは薬物トランスポーターである P-gp の基質であることが示され、P-gp 欠損マウスを用いた in vivo 試験において (GT-157-PK-17 [添付資料 4.2.2.3-3])、P-gp 排出トランスポーターがエリグルスタットの脳透過性を制限していることが確認されている。Long Evans ラットに [^{14}C]-エリグルスタットを 50 mg/kg の用量で単回経口投与した組織分布試験において、小脳、大脳及び脊髄に測定可能な濃度の放射能は認められなかった (DMPK09-R001 [添付資料 4.2.2.3-6])。また、Sprague-Dawley ラットに [^{14}C]-エリグルスタットを 100 mg/kg の用量で単回経口投与、又は非標識エリグルスタットを反復投与した後、 [^{14}C]-エリグルスタットを 100 mg/kg の用量で単回投与したときの脳組織への放射能分布は限られており、投与量の放射能の 0~0.004% が脳構造に認められ、その大部分は下垂体に分布していた (GT-157-PK-10 [添付資料 4.2.2.3-5])。これらの試験から判断して、ヒトにエリグルスタットを投与したときの中枢神経系への到達量は無視できる程度であると予想された。

さらに、Irwin 法試験 (GT-157-TX-7) において、エリグルスタットを 400 mg/kg ($C_{\max}$ 約 1500 ng/mL) まで単回経口投与しても陰性であり、反復投与毒性試験において、ラットで 50 mg/kg/日 ($C_{\max}$: 雄で 1329 ng/mL、雌で 1521 ng/mL) (GT-157-TX-17)、イヌで 10 mg/kg/日 ($C_{\max}$ 約 1600 ng/mL) (GT-157-TX-23) まで、神経学的影響は認められなかった。

臨床試験においても、エリグルスタットに依存性及び乱用性の徴候は認められず、乱用性が知られている薬物との構造的類似性もなかった。薬物乱用の結果としての公衆衛生上のリスクはないと予想された。

4.7 局所刺激性試験

エリグルスタットは経口投与されることから、局所刺激性試験は実施しなかった。

4.8 抗原性試験

エリグルスタットは蛋白様の特性を示唆する物理化学的特性を持たない低分子化合物であることから、抗原性試験は実施しなかった。

4.9 免疫毒性試験

ラット及びイヌを用いたエリグルスタットの反復投与毒性試験のいずれにおいても、免疫系が標的器官であることを明確に示唆する知見は認められなかったことから、特別な免疫毒性試験は実施しなかった。ラットで有意な全身毒性が認められる非常に高用量において (100 mg/kg/日、2 週間投与)、

病理組織学的検査で胸腺及び脾臓の萎縮及びリンパ球枯渇、並びに脾臓における細胞充実性の減少が認められた。イヌに 10 mg/kg/日を 13 週間又は 5 mg/kg BID を 4 週間投与したときにも、胸腺及びリンパ節でこれより重症度の低い、同様の所見が認められたが、リンパ系器官における変化の一部は、対照群でも認められた。さらに、このような影響は慢性毒性試験で再現されず、イヌを用いた 1 日 1 回 12 ヶ月間投与試験において、同じ用量 (10 mg/kg/日) 及び同程度の曝露量で、リンパ器官に変化はみられなかった。リンパ器官に対するこのような影響が明白な場合でも、フローサイトメトリーによるリンパ球数及びリンパ球サブセット分析で、相関する変化はみられなかった。したがって、これらがエリグルスタットの一次作用なのか、又はエリグルスタット投与に関連するストレスによる二次的なものなのかを明白に判定することはできなかった。

4.10 代謝物に関する試験

4.10.1 エリグルスタット代謝物の薬理活性

構造が確認された 10 種類の代謝物を化学的に合成し、グルコシルセラミド合成酵素 (GCS) 阻害活性を測定した。代謝物には、炭素原子 8 個からなる炭素鎖の酸化体、N-オキシド体、ピロリジン環の脱アルキル化によって生成する第一級アミン体などが含まれる。ヒトミクロソーム及び無処理 B16 細胞を用いて測定したとき、化学合成した代謝物 10 種類中 3 種類でエリグルスタットの 55～100 分の 1 の GCS 阻害活性が認められたが、残りの 7 種類の活性は 100～1,500 分の 1 であった。GL-1 合成阻害に関して直接的に測定した IC₅₀ 値は 1.1 µmol/L～> 30 µmol/L (検討した最高濃度) の範囲であった。また、この分析系において、GM3 合成阻害に関する IC₅₀ 値は 1.5 µmol/L～> 10 µmol/L (検討した最高濃度) の範囲であった (表 10)。

表 10 - ミクロソーム及び無処理細胞におけるエリグルスタット代謝物の IC₅₀ 平均値

代謝物	代謝物構造	IC ₅₀ , GL-1 A375 ミクロソーム		IC ₅₀ , GM3 無処理 B16 細胞	
		μmol/L	μg/mL ^a	μmol/L	μg/mL ^a
Genz-399240	5-カルボン酸体	> 30	> 12	> 10	> 4.1
Genz-399207	6-カルボン酸体	> 30	> 12	> 10	> 4.2
Genz-256416	7-水酸化体	1.4	0.59	3.8	1.5
Genz-258162	7-ケトン体	1.1	0.46	1.9	0.79
Genz-527862	6-ケトン体	1.8	0.75	3.2	1.3
Genz-311752	6-水酸化体	2.9	1.2	1.5	0.63
Genz-682042	4-カルボン酸体	> 30	> 12	> 10	> 3.9
Genz-258179	5-水酸化体	2.1	0.89	2.5	1.1
Genz-256222	アミン体	6.9	2.4	4.9	1.7
Genz-120965	N-オキシド体	9.4	3.9	2.2	0.93

^a Genz-99067

4.10.2 エリグルスタット代謝物の安全性薬理試験

構造が確認されたこれら 10 種類の代謝物について、3 種類の主要心臓イオンチャネルに対する活性も評価した。これらの結果を要約して表 11 に示す。比較として、親化合物であるエリグルスタットは hERG、ナトリウム及びカルシウムイオンチャネルを濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 平均値はそれぞれ、0.30、5.2 及び 10.0 μg/mL であった（遊離塩基として）。いずれかのイオンチャネルに対して活性を示した代謝物は Genz-256222 のみであり、K⁺、Na⁺ 及び Ca²⁺ イオンチャネルに対する IC₅₀ 平均値はそれぞれ、1.8、15.5 及び 21 μg/mL であった。この代謝物を定量した臨床試験のデータ ([Module 2.7.2 の表 61]) から、定常状態における血漿中 Genz-256222 の平均 C_{max} は 1.2～7.88 ng/mL であり、イオンチャネル活性を示す濃度の 1,000 分の 1 未満の値であることが示されている。

表 11 - イオンチャネル分析におけるエリグルスタット代謝物の IC₅₀ 平均値

被験物質	hERG K ⁺ チャネル (µg/mL)	hNav 1.5 Na ⁺ チャネル (µg/mL)	hCav 1.2 Ca ²⁺ チャネル (µg/mL)
Genz-256222 (アミン体)	1.8	15.5	21
Genz-258162 (7-ケトン体)	> 12.5	> 42	> 42
Genz-256416 (7-水酸化体)	> 12.6	> 42	> 42
Genz-258179 (5-水酸化体)	> 12.5	> 42	> 42
Genz-311752 (6-水酸化体)	> 12.5	> 42	> 42
Genz-120965 (N-オキシド体)	> 12.6	> 42	> 42
Genz-399207 (6-カルボン酸体)	> 12.6	≥ 12.5	NC
Genz-399240 (5-カルボン酸体)	> 1.2	≥ 2.1	NC
Genz-527862 (6-ケトン体)	> 12.5	> 60.5	> 42
Genz-682042 (4-カルボン酸体)	> 125	> 42	> 42

NC : 計算せず

4.10.3 ヒト不均衡性代謝物の毒性

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験を超える濃度でヒト血漿中に存在していた唯一の代謝物として、5-カルボン酸体 Genz-399240 が特定されたが、この代謝物はウサギにも十分な濃度で存在していた。代謝物の安全性試験 (MIST) ガイダンス (FDA の業界向けガイダンスー医薬品代謝物の安全性試験、2008 年 2 月) 下、遺伝毒性試験 (GT-157-TX-60 [添付資料 4.2.3.7.5-2]; GT-157-TX-62[添付資料 4.2.3.7.5-1]) 及び独立したラット 13 週間反復投与毒性試験 (GT-157-TX-61 [添付資料 4.2.3.7.5-3]) を実施し、この動物に比べてヒトで血漿中濃度の高い不均衡性代謝物 (disproportionate metabolite) の安全性を確認した。

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験 (エームス試験) 及び哺乳類の培養細胞 (ヒトリンパ球) を用いる染色体異常試験を実施した結果、いずれにおいても、遺伝毒性は陰性であった。また、Genz-399240 の 13 週間反復投与毒性試験は、経口投与時のバイオアベイラビリティが不良であることから、皮下投与により実施した。投与に伴っていくつかの局所反応が認められたが、一般状態、臨床病理検査、剖検及び病理組織学的検査において、投与に関連する毒性を示唆する変化はみられなかった。高用量の 6 mg/kg/日が NOAEL と特定された。この用量をラットに投与したときの曝露量は、

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

13 週目で平均 C_{max} 3295 ng/mL (雄) 及び 4450 ng/mL (雌)、平均 AUC_{0-t} 4466 ng•h/mL (雄) 及び 5216 ng•h/mL (雌) であり、ヒトに治療量を投与したときの曝露量をはるかに超えていた。

4.11 不純物に関する試験

3つの独立したデータベース、すなわち、DEREK version 13i、MultiCase version 2.3 及び Leadscape version 1.328 を検索することにより、特定されたエリグルスタット関連不純物に警告部分構造が存在するかどうか *in silico* で評価した。これらの検索の結果に基づき、2つの製造工程不純物 Genz-256146 及び Genz-684453 について細菌を用いる復帰突然変異試験を実施し、いずれも陰性であることが確認された [Module 3.2.S.3.2 の 2 項]。

4.12 新規添加剤 Candurin® Pearl Effect Color Silver Fine の安全性評価

本剤の硬カプセルを構成しているカプセル基剤の組成を表 12 に示す。これらの基剤のうち新規添加物はカプセルの光沢に用いられている Candurin® Pearl Effect Color Silver Fine であり、その成分・組成を表 13 に示す。

表 12 - 本剤（エリグルスタット）のカプセル基剤の組成

成分（規格）	分量		
	Body (%)	Cap (%)	mg (%) / カプセル
ゼラチン（日局）	■	■	■
Candurin® Pearl Effect Color Silver Fine（別紙）	■	■	■
黄色三二酸化鉄（薬添規）	■	■	■
食用青色 2 号（食添）	■	■	■

表 13 - Candurin® Pearl Effect Color Silver Fine の成分・組成

成分	組成 (%)
ケイ酸アルミニウムカリウム ($KH_2(AlSiO_4)_3$)	■
酸化チタン (TiO_2)	■

ケイ酸アルミニウムカリウム又はこの化合物を含有した物質を用いた毒性試験データの報告は非常に限られている。同様に酸化チタンの単独での毒性試験データについても報告されているものはほと

んどない。FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）の会議記録中に両者を合わせた物質（顔料）を用いた試験結果がいくつか記載されていることから、今回提出する新規添加物 Candurin® Pearl Effect Color Silver Fine の組成とは少し異なるが、この化合物の概略の毒性を評価することは可能であると考えられた。そこで JECFA (2011) の報告 (18) において、引用されている今回新規添加物として提出する化合物に関連すると考えられる各種アルミニウム塩の毒性評価部分の概要を以下にまとめて記載することとした。

本剤に含まれる新規添加物 Candurin® Pearl Effect Color Silver Fine 中の 2 つの成分である、ケイ酸アルミニウムカリウム及び酸化チタンについて、第 67 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA 2006 Geneva, Switzerland）の記録「WHO Food Additives Series 58” Aluminium from all sources, including food additives. (19)、第 74 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA 2011 Rome, Italy）の記録「WHO Food Additives Series: 65」 “Safety evaluation of certain food additives and contaminants” (18) 及び第 120 回添加物専門調査会資料（2013 年 7 月）：添加物評価書「アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウム」(20) 中に記載されている関連化合物の毒性評価に関する部分を以下に要約した。

結論として、新規添加物 Candurin Pearl Effect Color Silver Fine 中に含まれる両化合物による臨床使用上の懸念は低いものと判断される。

4.12.1 用途及び情報

4.12.1.1 ケイ酸アルミニウムカリウム

アルミニウムは自然界に多く存在する元素であり、様々な化合物として食品添加物、凝集剤、包装材、保存剤などに利用されている。しかし、ケイ酸アルミニウムカリウムの安全性（動物を用いた毒性試験データ）評価に関する報告は限られており、一部は他のアルミニウム化合物のデータを利用してケイ酸アルミニウムカリウムの安全性を評価した。

現在は、ケイ酸アルミニウムカリウムの 1 日許容摂取量（ADI : Acceptable daily intake）及び暫定的耐容週間摂取量（PTWI : Provisional tolerable weekly intake）は設定されていない。

（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）資料 : WHO TRS 966 (21) and 940 (22)）

4.12.1.2 酸化チタン

酸化チタンの用途は基剤、懸濁（化）剤、光沢化剤、コーティング剤、充填剤、着色剤、糖衣剤、賦形剤、分散剤、流動化剤であり、経口投与で 384 mg の使用前例がある（医薬品添加物事典 2007）。

4.12.2 毒性試験

4.12.2.1 単回投与毒性

酸化鉄 (Fe_2O_3)、酸化チタン (TiO_2) 及びミリスチン酸 (myristic acid) でコーティングされたケイ酸アルミニウムカリウム (mica) を用いた急性毒性試験結果については JECFA (2011) の報告(18) にまとめられている (表 14)。2000 mg/kg 超のアルミニウム濃度に相当する試験最大投与量で死亡はみられなかった。

表 14 - 酸化鉄 (Fe_2O_3)、酸化チタン (TiO_2) 及びミリスチン酸 (myristic acid) でコーティングされたケイ酸アルミニウムカリウム (mica) を用いた急性毒性試験結果

Pigment	Species: number of each sex	Route	LD ₅₀ (mg/kg bw)	Reference
Iriodin® Ti 100K 68–76% mica 24–32% TiO_2	Rat: 5M + 5F	Oral gavage	>15 000	Von Eberstein & Rogulja (1970)
Iriodin® Color B Ti 100K 46–54% mica 46–54% TiO_2	Rat: 5M + 5F	Oral gavage	>15 000	Von Eberstein & Rogulja (1970)
Iriodin® Color Dy Ti 100K 51–65% mica 33–42% TiO_2 2–7% Fe_2O_3	Rat: 5M + 5F	Oral gavage	>15 000	Von Eberstein & Rogulja (1970)
Iriodin®Color G Ti 100K 46–50% mica 50–54% TiO_2	Rat: 5M + 5F	Oral gavage	>15 000	Von Eberstein & Rogulja (1970)
Iriodin®Color R Ti 100K 52–58% mica 42–48% TiO_2	Rat: 5M + 5F	Oral gavage	>15 000	Von Eberstein & Rogulja (1970)
Iriodin® Color Y Ti 100K 54–62% mica 38–46% TiO_2	Rat: 5M + 5F	Oral gavage	>15 000	Von Eberstein & Rogulja (1970)
Iriodin®Colibri Red-brown 47–57% mica ≤3% TiO_2 43–50% Fe_2O_3	Rat: 10M + 10F	Oral gavage	>16 000	Von Eberstein (1975)
Iriodin®502 C 63 58% mica 40% TiO_2 2% myristic acid	Rat: 5M + 5F	Oral gavage	>5 000	Heusener & Von Eberstein (1988) ^a
Iriodin®Ti 100K 68–76% mica 24–32% TiO_2	Dog: 2M + 2F	Oral gavage	>6 400	Von Eberstein (1971)

F, female; LD₅₀, median lethal dose; M, male

^a Conducted according to Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Test Guideline 401 in compliance with GLP.

4.12.2.2 反復投与毒性

4.12.2.2.1 亜急性毒性

4.12.2.2.1.1 JECFA (2011) の報告に引用されている Jochmann (1972)、Kramer & Broschard (2000a) の報告

ラット（各群雌雄各 15 匹）にケイ酸アルミニウムカリウムを含有する着色剤（0、5000、10000、20000 mg/kg 体重/日：アルミニウムとして 0、75、150、300 mg/kg 体重/日）を 14 週間混餌投与する試験を実施した。その結果、病理組織学的検査において投与群の肝臓で脂肪変性、Kupffer 細胞過形成が観察され、Kupffer 細胞さらに腎臓に鉄の沈着が認められた。その他、被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。Jochmann 及び Kramer & Broschard らは、被験物質に鉄が含まれておらず、血液学的に鉄の沈着が老化又は障害を受けた赤血球の貪食に基づくものと認められなかったことから、鉄の沈着と被験物質の投与との間に関連が認められないと判断している。Jochmann 及び Kramer & Broschard らは、本試験における NOAEL を最高用量である 20000 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして 300 mg/kg 体重/日）と推定している。

4.12.2.2.1.2 JECFA (2011) の報告に引用されている Kieser (1982)、Kramer & Broschard (2000b)、Hellmann & Broschard (2005) の報告

ラット（各群雌雄各 20 匹）にケイ酸アルミニウムを含有する 4 種類の着色剤（3856～4466 mg/kg 体重/日：アルミニウムとして 371～875 mg/kg 体重/日）を 13 週間混餌投与する試験を実施した。その結果、投与群の数匹の動物で投与 1 週目に下痢が認められ、投与期間を通して軟便が認められたが、投与終了後に寛解した。摂餌量について、全投与群で増加が認められた。Kieser 及び Kramer & Broschard らは、これらの影響について、餌中の栄養成分の減少によるものと判断している。体重について、全投与群で投与に関連した影響は認められなかった。いくつかの投与群の雌でわずかな体重増加抑制が認められたが、生物学的に有意なものではないと判断された。その他、被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。Kieser 及び Kramer & Broschard らは、本試験におけるケイ酸アルミニウムを含有する着色剤の NOAEL を本試験の最高用量付近の約 4000 mg/kg 体重/日と推定している。また、Hellmann & Broschard (2005) は本試験の再評価を行っており、NOAEL をアルミニウムとして 400 mg/kg 体重/日と推定している。

4.12.2.2.2 長期投与毒性及びがん原性

4.12.2.2.2.1 JECFA (2011) の報告に引用されている Pence & Osheroff (1987)、Bernard (1990) の報告

F344 ラット（各群雌雄各 10 匹）を用いて、酸化チタンでコートしたケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色剤（最高用量を 2500 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして 360 mg/kg 体重/日）とする三段階の用量設定）を 52 週間投与する試験を実施しており、Bernard ら（1990）の報告では、F344 ラット（各群雌雄各 50 匹）にケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色剤（52 週間投与試験と同量）を 130 週間投与する発がん性試験を実施している。

52 週間投与試験の結果、最高用量投与群で糞に呈色が認められたが、その他には被験物質の投与に関連した変化は認められなかったと報告されている。

発がん性試験の結果、死亡率について、投与後 102 週間までに被験物質の投与に関連した影響は認められず、試験終了時に低用量群で低下が認められた。体重について、高用量群の雌雄、中用量群の雄で投与後 25 週間に増加抑制が認められたが、試験終了時には差はみられなかった。全群の雄に単球性白血病が認められ、対照群で 17 匹中 10 匹、低用量群で 16 匹中 10 匹、中用量群で 16 匹中 13 匹、高用量群で 25 匹中 22 匹であった。Bernard らは、高用量群で他の群と比べて単球性白血病が多く認められたことについて、高用量群の生存率が高かったことによるものと推察している。その他には被験物質の投与に関連する変化は認められなかったと判断している。Pence & Osheroff 及び Bernard らは、被験物質に毒性や発がん性は認められないとし、本試験における NOAEL を最高用量の 2500 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして 360 mg/kg 体重/日）と推定している。

4.12.2.3 遺伝毒性

酸化鉄（Fe₂O₃）、酸化チタン（TiO₂）でコーティングされたケイ酸アルミニウムカリウム（mica）を用いた、復帰突然変異試験及びラットを用いた小核試験が実施されており、JECFA（2011）の報告（18）にまとめられている（表 15）。

4.12.2.4 復帰突然変異試験

ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色剤についての細菌（ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2 uvrA）を用いた復帰突然変異試験（用量：5～5000 µg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無に関わらず陰性であった。

4.12.2.4.1 げっ歯類を用いる小核試験

雄 Wistar ラットにケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色剤を経口投与する小核試験（2000 mg/kg 体重）が実施されており、その結果は陰性であった。

表 15 - 酸化鉄（Fe₂O₃）、酸化チタン（TiO₂）でコーティングされたケイ酸アルミニウムカリウム（mica）を用いた遺伝毒性試験結果

Test system	Test object	Test material	Dose	Results	Reference
In vitro					
Reverse mutation ^a	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA102, TA1535 and TA1537	Mica pigment mix (63.5% mica, 26.4% TiO ₂ , 10.1% Fe ₂ O ₃)	5–5000 µg/plate	Negative	Utesch (2006)
Reverse mutation ^a	<i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	Mica pigment mix (63.5% mica, 26.4% TiO ₂ , 10.1% Fe ₂ O ₃)	5–5000 µg/plate	Negative	Utesch (2006)
In vivo					
Micronucleus formation ^b	Male Wistar rat bone marrow	CandurinR Honeygold (36–52% mica, 42–52% TiO ₂ , 6–12% Fe ₂ O ₃)	2000 mg/kg bw, orally	Negative ^c	Utesch (2006)

S9, 9000 × g rat liver supernatant

a In the presence and absence of Aroclor-induced rat liver S9 mix.

b Killed at 24 and 48 hours.

c No change in the proportion of polychromatic erythrocytes.

4.12.2.5 生殖発生毒性

ケイ酸アルミニウムカリウム又はこの化合物を含有した物質を用いた生殖発生毒性試験データは現在までに報告されていないと思われる。同様に酸化チタンの生殖発生毒性試験データについても報告されておらず、両者を合わせた物質での試験も実施されていないことから、直接これらの生殖発生毒性に対する毒性評価をすることは困難であった。そこで JECFA（2011）の報告において、記載されている生殖発生毒性試験に関する 3 つのアルミニウム塩の毒性評価概要を以下にまとめて記載することとした。

4.12.2.5.1 JECFA（2011）の報告に引用されている Fujii（2009）及び Hirata-Koizumi ら（2011a）の報告

SD ラット（F0）（各群雌雄各 24 匹）に硫酸アルミニウム（0、120、600、3000 ppm）を生後 5 週齢から交配前 10 週間と交配、妊娠期間中を通じて飲水投与し、得られた児動物（F1）（各群雌雄各

24 匹) についても硫酸アルミニウム (0、120、600、3000 ppm) を交配前 10 週と交配、妊娠期間中を通じて飲水投与する試験を実施した。なお、硫酸アルミニウム 0 ppm 添加水中のアルミニウム量は 5 µg/mL 以下、食餌に含まれるアルミニウム量は 25~29 ppm であった。その結果、摂水量について、全投与群で用量依存的な減少が認められた。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、摂水量の減少について、被験物質の添加により飲水の pH が低下 (pH3.57~4.20) したためと推察している。摂餌量について、F0 及び F1 の 3000 ppm 投与群の雌雄で投与開始から投与後 3 週間まで減少、F0 と F1 の投与群の雌で、授乳 3 週間目まで用量依存的な減少、600 と 3000 ppm 投与群では有意な減少が認められた。精子数について、F0 の 3000 ppm 投与群の雄で精巢上体尾部における絶対数の減少が認められた。体重について、3000 ppm 投与群の F0 の雌雄で投与開始から投与後 3 週間まで減少及び増加抑制、F1 の雌雄及び F2 の雌で出生後 21 日に減少、F1 及び F2 の雌雄で出生後 26 日 (剖検時) に減少が認められた。F2 の 600 ppm 投与群の雌で耳介開展の遅延、F1 の 3000 ppm 投与群の雌で腔開口遅延が認められた。F0 の 3000 ppm 投与群の雄で、肝臓の絶対及び相対重量の低値、脾臓の絶対重量の減少、F1 の 3000 ppm 投与群の雄で副腎の絶対重量の減少、F1 の 600 ppm 投与群の雄で精巢の絶対重量の減少が認められた。病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。F1 及び F2 児動物の 3000 ppm 投与群で、肝臓と脾臓の絶対重量 (いくつかは相対重量も) の減少が認められたが、病理組織学的な異常は認められなかった。600 及び 3000 ppm 投与群の児動物で胸腺、腎臓、精巢、精巢上体、卵巣、子宮の絶対重量や胸腺の相対重量の減少、脳の相対重量の増加が認められたが、これらは体重の減少に伴う二次的な所見であると推察されている。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、F1 の 3000 ppm 投与群の雌で認められた性発達の遅延、3000 ppm の F1 及び F2 の投与群の児動物で認められた体重増加抑制、体重減少及び肝臓、脾臓重量の減少を被験物質の投与に起因する変化であると判断し、本試験における NOAEL を 600 ppm (硫酸アルミニウムとして 41.0 mg/kg 体重/日) と推定している。

4.12.2.5.1.1 JECFA (2011) の報告に引用されている Fujii ら (2010) 及び Hirata-Koizumi ら (2011b) の報告

SD ラット (F0) (各群雌雄各 24 匹) に硫酸アルミニウムアンモニウム (0、50、500、5000 ppm) を生後 5 週齢から交配前 10 週間と交配、妊娠期間中を通じて飲水投与し、得られた児動物 (F1) (各群雌雄各 24 匹) についても硫酸アルミニウムアンモニウム (0、50、500、5000 ppm) を交配前 10 週と交配、妊娠中に飲水投与する試験を実施した。なお、硫酸アルミニウムアンモニウム 0 ppm 添加水中のアルミニウム量は、5 µg/mL 以下、食餌に含まれるアルミニウム量は 22~29 ppm であった。その結果、F1 の 500 ppm 投与群の雄 1 匹が死亡したが、被験物質の投与に関連した変化ではないと判断された。摂水量について、全投与群の雌雄で、用量依存的な減少が認められ、F0 及び F1 の 500、5000 ppm 投与群の雌雄、F0 の 50 ppm 投与群の雄、F0 及び F1 の 50 ppm 投与群の雌の数例で、有意な変化がみられた。Fujii ら及び Hirata-Koizumi らは、摂水量の減少について、被験物質の添加により飲水の pH が低下 (pH3.45~4.38) したためと推察している。摂餌量について、F0 の 500、5000 ppm 投与群の雌

で投与後 1 週間、F0 及び F1 の授乳 2、3 週目まで、F0 の雄で投与後週間までに減少が認められた。体重について、5000 ppm 投与群の F0 及び F1 の雄で投与後 2 週間まで減少、F0 及び F1 の雌の授乳 3 週目まで減少、F0 雄で投与後 2 週間までに増加抑制が、5000 ppm 投与群の F1 雄の児動物で生後 21 日に、F1 雌の児動物の生後 14 日、21 日に、F2 の雌雄の児動物の出生後 26 日（剖検時）に減少が認められた。F1 の 5000 ppm 投与群の雌児動物で、膣開口遅延が認められた。剖検において、F1 の 5000 ppm 投与群の雄で、下垂体の絶対重量の減少、腎臓の相対重量の増加が認められた。F0 及び F1 の雌で、下垂体絶対重量の用量依存的な減少が認められ、5000 ppm 投与群では有意な差が認められた。F0 の 500、5000 ppm 投与群と F1 の 5000 ppm 投与群で腎臓の相対重量の減少が認められたが、用量依存性は認められなかった。F1 の高用量投与群の雌で、胸腺の絶対重量の減少が認められた。病理組織学的検査において、生殖器官に被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。F1 及び F2 雌雄児動物で胸腺の絶対重量及び相対重量の用量依存的な減少が認められ、F1 の 500 及び 5000 ppm 投与群の雌とその他の 5000 ppm 投与群で、有意な減少が認められた。5000 ppm 投与群の F1 及び F2 の児動物で肝臓と脾臓の絶対重量、いくつかの場合には相対重量の減少も認められたが、病理組織学的な異常は認められなかった。高用量群の児動物で脳及び腎臓の相対重量の増加が認められたが、5000 ppm 投与群の F1 及び F2 雄児動物で腎臓、副腎、精巣、精巣上体の絶対重量の減少が認められた。雌の児動物では、胸腺、肝臓、脾臓以外の臓器重量の変化として、F1 の児動物で副腎及び子宮の絶対重量の減少並びに脳及び腎臓の相対重量の増加、F2 の児動物で卵巣及び子宮の絶対重量の減少並びに脳、腎臓、副腎の相対重量の増加がみられたが、用量相関性は認められなかった。JECFA は、これらの所見は、体重の減少による二次的な影響であり、その他の所見は用量依存性が認められず、被験物質の投与による影響とは認められないと推察している。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、F1 の雌で認められた生殖発達の遅延、成長阻害、F1 及び F2 の児動物で認められた体重増加率、肝臓、脾臓、胸腺重量の減少を被験物質の投与に起因する変化と判断し、本試験における NOAEL を 500 ppm（硫酸アルミニウムアンモニウムとして 33.5 mg/kg 体重/日）と推定している。

4.12.2.5.2 JECFA（2011）の報告に引用されている Poirier ら（2011）の報告

妊娠 SD ラット（各群 20 匹）にクエン酸アルミニウム（アルミニウムとして 0（脱イオン水又はクエン酸ナトリウム溶液（27.2 g/L））、30、100、300 mg/kg 体重/日）を pH6～7 に調整して妊娠 6 日から飲水投与し、児動物を生後 22 日に離乳させ、離乳後の児動物に母動物と同様の飲水投与を生後 364 日まで行う試験を実施した。また、摂餌中のアルミニウム量の摂取は 1 µg/kg 体重/日未満とされている。その結果、母動物の 100、300 mg/kg 体重/日投与群で摂水量の増加が認められた。その他には母動物に投与に関連した影響は認められなかった。児動物について、300 mg/kg 体重/日投与群の離乳前の雌雄及び離乳後の雄で体重低下が認められ、雄で腎障害（結石、水腎症、尿道拡張等）によると考えられる瀕死状態、死亡が多く認められた。このため、300 mg/kg 体重/日投与群の児動物は生後 89 日に観察を終了した。また、300 mg/kg 体重/日投与群で雌雄の性成熟の遅延が観察された。後肢及び前肢の握力について、100、300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で用量依存的な低下が認められた。しかしな

がら、自発運動、音響驚愕反応、水迷路試験、脳の病理組織学的検査ではアルミニウム投与によると考えられる影響は認められなかった。児動物の組織中のアルミニウム含有量について、各組織、特に骨で用量依存な増加が認められ、他の組織と比べ血中で多く認められた。Poirierらは、本試験における NOAEL を、児動物の 100 mg/kg 体重投与群で認められた握力低下をもとに 30 mg/kg 体重/日と推定している。

4.12.2.6 その他の試験

4.12.2.6.1 脳神経系に対する影響

4.12.2.6.1.1 JECFA（2007）の報告に引用されている Kaur & Gill（2005）の報告

Wistar ラット（各群雄 6 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 0、10 mg/kg 体重/日）を 12 週間強制経口投与する試験を実施した。その結果、神経前終末部におけるカルシウムの増加、Ca²⁺ ATPase の低下、カルシウム取り込みの増加、脳におけるカルパイン活性の亢進が認められ、カルシウム恒常性の変化が示唆されたと記載している。

4.12.2.6.1.2 JECFA（2007）の報告に引用されている Sarin ら（1997a）の報告

アカゲザル（雄 3 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 25 mg/kg 体重/回）を一日おきに 52 週間強制経口投与する試験を実施した。その結果、投与群で脳における Ca²⁺ ATPase 活性の低下、総カルシウム含有量の増加、脂質過酸化レベルの上昇が認められた。Sarin らは、アルミニウムの毒性の影響は、神経機能の変異による細胞内カルシウム恒常性の変化に基づくものであると示唆している。

4.12.2.6.1.3 JECFA（2007）の報告に引用されている Sarin ら（1997b）の報告

アカゲザル（雄 3 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 25 mg/kg 体重/回）を一日おきに 52 週間強制経口投与する試験を実施した。その結果、投与群で脳の総脂質、糖脂質、リン脂質の低下、コレステロール中のリン脂質の割合の増加、が認められた。

Sarin らは、これらの所見は膜結合の弱小化を示唆しており、アルミニウム投与に基づく脂質過酸化や脂質の低下によるものであると推察している。

4.12.2.6.1.4 JECFA（2011）の報告に引用されている Sharma & Mishra（2006）の報告

妊娠 Wistar ラット（各群 8 匹）及び授乳 Wistar ラット（各群 5 匹）に塩化アルミニウム（アルミニウムとして 0、70 mg/kg 体重/日）を妊娠後 16 日間又は分娩後 16 日間経口投与する試験を実施した。その結果、母動物、胎児及び児動物の脳で、GSH、グルタチオンレダクターゼ、グルタチオンペルオ

キシダーゼ、カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）及びアセチルコリンエステラーゼの減少並びに TBARS、GST の増加が認められた。これらの変化は、酸化ストレスを受けていることを示す因子であると考察している。

4.12.2.6.2 JECFA（2011）の報告に引用されている Abd-elghaffar ら（2007）の報告

ウサギ（各群雄 10 匹）に塩化アルミニウム（20 mg/L）を 3 ヶ月間飲水投与する試験及び飲水投与と併せてメラトニンを 15 日間皮下投与する試験を実施した。その結果、摂水量に基づき、塩化アルミニウムの摂取量は 5～6.6 mg/日（アルミニウムとして約 1～1.3 mg/kg 体重/日）と推定された。餌中のアルミニウム濃度は報告されていない。その結果、脳内の MDA、4-HAD（脂質過酸化を示す因子）濃度の増加、SOD 活性の減少が認められた。メラトニン投与群では、これらの変化は抑制された。メラトニンは抗酸化剤、フリーラジカル消去剤である。脳内のアルミニウム濃度について、アルミニウム投与群で増加が認められ、メラトニン投与群では、この変化は抑制されたと記載されている。

4.12.2.7 ADI 及び PTWI

4.12.2.7.1 第 67 回 JECFA 会合（2007）

JECFA は、添加物を含むすべての食品中アルミニウムについて、体内動態、毒性、ヒトにおける所見、1 日摂取量に係る新たな所見をもとに再評価を行っている。再評価の結果、これまでの PTWI より低い摂取量で生殖発生系や発達神経系に影響が認められる可能性が指摘された。複数の動物試験成績を組み合わせた最小影響量（LOEL）を 50～75 mg/kg 体重/日とし、最も低い LOEL（50 mg/kg 体重/日）に基づき、不確実係数 100、追加の不確実係数 3（NOEL が得られていないこと、長期毒性試験成績が得られていないことによるもの）で除して PTWI を 1 mg/kg 体重/週（アルミニウムとして）とし、これまでのアルミニウム化合物の ADI 及び PTWI を撤回している。また、子供は日常的にアルミニウムを含有する食品添加物を含む食品を摂取しており、PTWI を超過する懸念があるとしている。豆乳ベースの調製粉乳を摂取している幼児では、非常に高いアルミニウム暴露量であることを指摘している。また、様々なアルミニウム含有添加物のバイオアベイラビリティのデータ、神経行動学的なエンドポイントを含んだ適切な発達毒性や多世代毒性試験が必要であると提起している。豆乳ベースの調製粉乳を摂取している幼児のリスクは、評価の前に、調製粉乳中のアルミニウム形態、バイオアベイラビリティの同定試験が必要であると提起している。

4.12.2.7.2 第 74 回 JECFA 会合（2011）

JECFA は、添加物を含むすべての食品中アルミニウムについて、体内動態、毒性、1 日摂取量に係る新たな所見をもとに再評価を行っている。再評価の結果、アルミニウム化合物の吸収は 0.01～0.3 % と考えられたが、化合物間又はヒトと動物間の動態の差を検討することは困難と判断している。また、

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

クエン酸アルミニウムについてのラットを用いた発生毒性試験成績における NOAEL (30 mg/kg 体重/日) に基づき、不確実係数 100 で除し PTWI を 2 mg/kg 体重/週 (アルミニウムとして) とし、これまでのアルミニウム化合物の PTWI を撤回している。また、子供の暴露量では PTWI を 2 倍まで超える可能性があるとして提起している。

5 総括及び結論

5.1 毒性試験及び安全性薬理試験における標的器官の特定並びにヒトに対するリスクの推定

エリグルスタットに関して実施した毒性試験において、本薬の忍容性は概ね良好であった。毒性試験で特定されたエリグルスタットの主な毒性標的器官は消化管、リンパ系器官、肝臓（ラットのみ）及び生殖器（雄ラットのみ）であった。これらの標的器官に対する影響は、高用量／高曝露量のみで認められた。毒性試験で認められたエリグルスタットの影響は可逆的であり、遅発性又は再発性の毒性は認められなかった。エリグルスタットに遺伝毒性はなく、ラット及びマウスを用いたがん原性試験において、最大耐量のエリグルスタットを2年間投与しても、発がん性は認められなかった。

安全性薬理試験において、マルチイオンチャネル阻害剤であることが *in vitro* 試験で示唆されたことから、エリグルスタットの推定標的器官として心臓伝導系が浮上した。*In vitro* 試験において、エリグルスタットがヒト K^+ (hERG)、 Na^+ 及び Ca^{2+} イオンチャネルに対して影響し、その IC_{50} 値がそれぞれ、0.30、5.2 及び 10.0 $\mu\text{g/mL}$ であった（遊離塩基として）。これらの値は、PK シミュレーション (SIM0124) により推定した臨床平均 C_{max} の 44.3 ng/mL に比べて、それぞれ約 7、117 及び 226 倍高い。イヌにおいて、血漿中エリグルスタット濃度が 300 ng/mL 以上で、用量依存的な心血管系作用が認められた。さらに、プルキンエ線維試験において、300 ng/mL の濃度で軽度の周波数依存性の影響（最大脱分極速度[MRD]の約 10%低下）が認められた。注目すべき点として、イヌを用いた反復投与毒性試験でこれらと同等以上の曝露量に達したが、いずれの試験においても、テレメトリー法により記録した ECG に対して、投与に関連した影響は認められなかった。

すべての動物種で消化管に対する影響が認められ、これにより、反復投与試験で投与する最高用量が制限された。ラットでは、100 mg/kg の単回投与によって消化管通過が完全に阻害され、イヌでは、25 mg/kg 以上で嘔吐が発現した。非臨床試験では、食餌の組成及び給餌方法が厳密に管理されるため、実験動物種におけるこれらの影響から、臨床での影響を直接的に推定することはできない。したがって、エリグルスタット投与による消化管作用の一部（例えば、悪心、嘔吐及び便秘）は消化管運動の低下と関連していると予測することができるが、消化管作用の性質はヒトでは全く異なっている可能性もある。ゴーシェ病患者を対象とした臨床試験の併合安全性データベースにおいて、胃腸障害は、治験治療下で発現した有害事象 (TEAE) の中で 2 番目に頻度の高い器官別大分類で、41%の患者に認められた。しかし、患者全体の 10%を超えて報告された胃腸障害 (MedDRA 基本語) はなかった (ISS [添付資料 5.3.5.3-1] Table 6-2)。エリグルスタット臨床試験の併合安全性データベースにおいて、下痢、上腹部痛及び悪心がそれぞれ 8~10%の患者で発現した [Module 2.7.4 の表 21]。

エリグルスタットは生殖機能及び発生パラメータに対して影響を及ぼさなかったが、例外として、ラットにおいて、全身毒性を誘発する用量で可逆的な精子形成阻害が認められ、当該動物種の凝固腺固有の役割に関連していると考えられた。雄性生殖器がヒトとよく似ているサルを用いた探索的試験では、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における血漿中濃度測定値以上の濃度で同様の精子形成に対する影響は認められなかった。幼若ラットを用いた毒性試験において、ヒトの2～18歳頃に相当する期間にエリグルスタットを投与しても、成長及び発達に対する毒性作用は誘発されなかった。この試験は小児治験計画のために実施したが、この時点におけるエリグルスタットの対象集団は成人のみであった。エリグルスタットの標的である GCS 経路が多数の成長及び発達過程に関与していることは注目に値する。事実、Tifft 及び Proia が考察しているように (23)、GCS ノックアウトマウスモデルは、原腸胚が形成されないため、胚致死に至る。ラット及びウサギを用いたエリグルスタットの発生毒性（催奇形性）試験において、胚毒性及び胎児発生作用は確認されなかったが、例外として、高用量で母動物毒性に起因する影響が認められた。催奇形性作用が認められなかったことは、エリグルスタットの胎盤を介した分布が限られていることを反映していると考えられた。

一部（すべてではない）の反復投与毒性試験でリンパ系器官の異常が認められたが、エリグルスタット投与との直接的関連性が認められたわけではなく、ヒトリスクを推定することは困難である。ラットにおいて、有意な全身毒性作用が認められる高用量（100 mg/kg/日、2週間）でリンパ系器官の異常が認められ、イヌに 10 mg/kg/日を4又は13週間投与したときにも、胸腺及びリンパ節で重症度の低い、同様の所見が認められたが、リンパ系器官における変化の一部は、対照群でも認められた。一方、イヌを用いた12ヵ月間慢性毒性試験では、同じ用量／曝露量でリンパ器官に変化はみられなかった。リンパ器官に対するこれらの影響が明白な場合でも、これに付随したリンパ球数及びリンパ球サブセットの変化は認められず、エリグルスタットの一次作用である可能性は低いと考えられた。実際のところ、これらの影響は、本薬を強制経口投与したことで誘発される消化管反応に伴うストレスによる二次的なものであると考えられることから、患者にエリグルスタットを投与する際の危険因子にはならないと思われた。

5.2 非臨床毒性試験から推定される安全域

全体として、エリグルスタットの毒性試験から、標的器官系及び用量－作用関係が特定され、臨床で長期投与したときに推定される毒性を適切に理解するための基本情報が得られた。エリグルスタットの作用は可逆的であり、遅発性又は再発性の毒性は認められなかった。さらに、組織中濃度が一旦定常状態に達した後、標的器官毒性の重症度が上昇することはなかった。

エリグルスタットに関して実施した長期反復投与試験で得られた NOAEL 及び関連する曝露量を要約して表 16 に示す。これらのデータから、CYP2D6 表現型に関して母集団 PK モデルに基づく PK シ

シミュレーション (SIM0124) により推定した臨床平均 $C_{\max}$ の 44.3 ng/mL 及び平均 AUC_{0-12} の 307 ng•h/mL を用いることにより、安全域を算出することが可能であり、臨床でエリグルスタットを投与したときに推定されるリスクの評価に役立つ。なお、これらの $C_{\max}$ 及び AUC 推定値は、曝露量を増加させる可能性がある CYP2D6 及び CYP3A4 阻害を介した薬物間相互作用がない場合の曝露量に対応している (Module 2.7.2 参照)。

表 16 - NOAEL 及び関連曝露量パラメータ

試験	性別	NOAEL (mg/kg)	日	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)
ラット 6 ヶ月間試験 (GT-157-TX-17)	雄	50	184	1268	2424
	雌			1850	3815
イヌ 3 ヶ月間試験 (GT-157-TX-15)	雄	5	90	970	1637
	雌			685	1179
イヌ 12 ヶ月間試験 (GT-157-TX-23)	雄	10	364	1620	4489
	雌			1637	3130

ラット 6 ヶ月間試験における一般毒性及び異常に関する安全域は、平均曝露量 (AUC_{last}) に基づいて、雄で約 8 倍、雌で約 12 倍と算出された。また、イヌ 3 ヶ月間試験でエリグルスタット投与との関連性が不明確なリンパ系作用によって規定した NOAEL に基づく安全域は、雄で約 5.5 倍、雌で約 4 倍と算出された。しかし、イヌ 12 ヶ月間試験では、リンパ系作用は再現されず、平均曝露量に基づいて算出した安全域は、雄で約 15 倍及び雌で 10 倍であった。上記で考察したように (2.3.1.6 項)、非臨床 CV 試験で得られた曝露量とシミュレーションにより得られた臨床平均 $C_{\max}$ の 44.3 ng/mL を比較して算出した安全域は約 7 倍であり、CV 系作用に関する安全域は、慢性毒性試験で規定した安全域と同じ範囲内に収まっていた。したがって、プルキンエ線維試験及び in vivo 心機能試験で得られたデータから総合的に判断して、 $C_{\max}$ 0.3 µg/mL に達する用量で、心臓伝導及び正常心拍数での ECG に影響が生じることはないと思われた。非臨床 CV 試験で得られた曝露量とシミュレーションにより得られた臨床平均 $C_{\max}$ の 44.3 ng/mL を比較して算出した安全域は約 7 倍であった。

5.3 総合的結論

本薬の作用機序を推定し、その薬物動態及び安全性プロファイルを明らかにするため、包括的非臨床試験計画でエリグルスタットの評価を行った結果、標的器官、用量－作用関係及び安全域が特定された。これらの情報は、臨床で長期投与したときに推定される毒性を適切に理解するための基礎となる。安全性薬理試験から、消化管及び心血管系作用が生じる可能性が推定された。代謝試験では、曝

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

露量の変動が予想された。毒性試験では、非常に高い用量／曝露量において、投与に関連した影響として、in-life 所見（消化管毒性）又は推定標的器官の病理組織学的変化が認められた。すべての影響は可逆的であり、遅発性又は再発性の毒性は認められなかった。ラット及びイヌを用いた慢性毒性試験において、ヒトで推定される曝露量と比較して、ラットで 8 倍以上、イヌで 10 倍以上の安全域が得られた。

参 考 文 献

1. Cox TM. Eliglustat tartrate, an orally active glucocerebroside synthase inhibitor for the potential treatment of Gaucher disease and other lysosomal storage diseases. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010 Oct;11(10):1169-81.
2. Kolter T, Sandhoff K. Sphingolipid metabolism diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1758(12):2057-79.
3. Amiri M, Naim HY. Miglustat-induced intestinal carbohydrate malabsorption is due to the inhibition of α -glucosidases, but not β -galactosidases. *J Inher Metab Dis*. 2012;35:949-54.
4. Wennekens T, Meijer AJ, Groen AK, Boot RG, Groener JE, van Eijk M, et al. Dual-action lipophilic iminosugar improves glycemic control in obese rodents by reduction of visceral glycosphingolipids and buffering of carbohydrate assimilation. *J Med Chem*. 2010;53:689-698.
5. McEachern KA, Fung J, Komarnitsky S, Siegel CS, Chuang WL, Hutto E, Shayman JA, Grabowski GA, Aerts JM, Cheng SH, Copeland DP, Marshall J. A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2007;91(3):259-67.
6. Rothman RB, Baumann MH. Serotonergic drugs and valvular heart disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(3):317-29.
7. Salari P, Abdollahi M. Systematic review of modulators of benzodiazepine receptors in irritable bowel syndrome: is there hope? *World J Gastroenterol*. 2011;17(38):4251-7.
8. Bornstein JC. Purinergic mechanisms in the control of gastrointestinal motility. *Purinergic Signal*. 2008 Sep;4(3):197-212.
9. Iovino P, Azpiroz F, Domingo E, Malagelada JR. The sympathetic nervous system modulates perception and reflex responses to gut distention in humans. *Gastroenterology*. 1995;108(3):680-6.
10. Li ZS, Schmauss C, Cuenca A, Ratcliffe E, Gershon MD. Physiological modulation of intestinal motility by enteric dopaminergic neurons and the D2 receptor: analysis of dopamine receptor expression, location, development, and function in wild-type and knock-out mice. *J Neurosci*. 2006;26(10):2798-807.
11. Nemeth PR, Gullikson GW. Gastrointestinal motility stimulating drugs and 5-HT receptors on myenteric neurons. *Eur J Pharmacol*. 1989;166(3):387-91.
12. Schulz R, Wüster M, Herz A. Centrally and peripherally mediated inhibition of intestinal motility by opioids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1979;308(3):255-60.
13. Talley NJ. Review article: 5-hydroxytryptamine agonists and antagonists in the modulation of gastrointestinal motility and sensation: clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 1992;6(3):273-89.
14. Holzer P. Treatment of opioid-induced gut dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Feb;16(2):181-94.
15. Walden CM, Butters TD, Dwek RA, Platt FM, van der Spoel AC. Long-term non-hormonal male contraception in mice using N-butyldeoxynojirimycin. *Hum Reprod*. 2006 May;21(5):1309-15.

2.4 非臨床試験の概括評価

Genz-112638 - エリグルスタット酒石酸塩

16. Amory JK. Miglustat has no apparent effect on spermatogenesis in normal men. Hum Reprod. 2007 Mar;22(3):702-7.
17. Bieler GS, Williams RL. Ratio estimates, the delta method, and quantal response tests for increased carcinogenicity. Biometrics. 1993;49(3):793-801.
18. The Seventy-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food additives series 65.2011.
19. The Sixty-Seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food additives series 58.2007.
20. 食品安全委員会添加物専門調査会、添加物評価書「アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウム」 第120回添加物専門調査会資料 2013.
21. WHO Technical Report Series 966. Evaluation of certain food additives and contaminants.
22. WHO Technical Report Series 940. Evaluation of certain food additives and contaminants.
23. Tiffet CJ, Proia RL. Stemming the tide: glycosphingolipid synthesis inhibitors as therapy for storage diseases. Glycobiology. 2000;10(12):1249-58.