

審議結果報告書

令和6年3月6日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] アセノベル徐放錠500mg
[一般名] アセノイラミン酸
[申請者名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年7月26日

[審議結果]

令和6年2月29日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

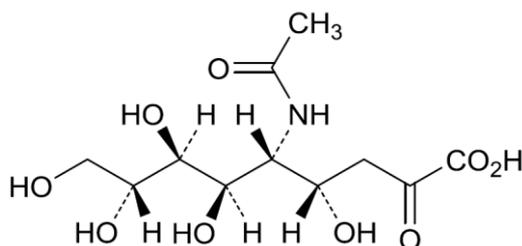
令和6年2月21日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] アセノベル徐放錠 500 mg
[一般名] アセノイラミン酸
[申請者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年7月26日
[剤形・含量] 1錠中にアセノイラミン酸 500 mg を含有する徐放錠
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{11}H_{19}NO_9$

分子量： 309.27

化学名：

(日本名) (4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-5-アセトアミド-4,6,7,8,9-ペンタヒドロキシ-2-オキソノナン酸

(英名) (4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-5-Acetamido-4,6,7,8,9-pentahydroxy-2-oxononanoic acid

- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (R3薬) 第501号、令和3年2月19日付け薬生薬審発0219第1号)
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーにおける筋力低下の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーにおける筋力低下の進行抑制

[用法及び用量]

通常、成人にはアセノイラミン酸として1回2gを1日3回食後に経口投与する。なお、投与間隔は約8時間とすることが望ましい。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和6年1月25日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] アセノベル徐放錠 500 mg
[一般名] アセノイラミン酸
[申請者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年7月26日
[剤形・含量] 1錠中にアセノイラミン酸 500 mg を含有する徐放錠
[申請時の効能・効果] GNE ミオパチーによる筋力低下の進行抑制
[申請時の用法・用量] 通常、成人にはアセノイラミン酸として1回2gを1日3回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	14
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	20
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	37
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	38

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

GNE ミオパチーは、生体内に存在する糖の一種であるシアル酸の生合成に関与する酵素(GNE/MNK)をコードする GNE 遺伝子の変異により、アセノイラミン酸を含むシアル酸の生合成が低下することで発症すると考えられる常染色体潜性遺伝疾患であり (Nat Genet 2001; 29: 83-7)、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV)、遺伝子封入体ミオパチー及び埜中病とも称される。

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV) は、指定難病の「遠位型ミオパチー」の一種であり、筋組織の萎縮及び筋線維の変性を主病変とし、罹患筋では病理学的に縁取り空胞と萎縮した小角化線維が認められ (Ann Neurol 1985; 17: 51-9)、筋線維内にはアミロイド沈着等が認められる (Acta Neuropathol 1995; 89:29-34)。多くは 10 代後半～30 代に発症し、下肢の大腿屈筋、大腿内転筋、大腿外転筋及び前脛骨筋は、上肢筋より早期から障害を受け、筋力低下の進行も速く、下腿 (膝下) 全体の筋肉が侵されると歩行困難となり、発症から平均 12 年で補助用具、15 年で車椅子の使用が必要になり、21 年で歩行不能状態に至ることが報告されている (Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 150)。上肢筋の障害は手指から進行し、次第に上肢全体の筋力が低下するとされる。このような筋力の低下に伴い、日常生活において次第に常時介助が必要となり、重症の患者では寝たきりになることがあるとされる。本邦における DMRV 患者数は 167～345 人と推定されている (厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「遠位型ミオパチー各病型の本邦患者数の推計と DMRV 遺伝子診断」平成 21 年度分担研究報告書)。

DMRV に対する主な治療は、拘縮を防ぐ目的でのリハビリテーションが行われており、近年では、医療機器の生体信号反応式運動機能改善装置 (販売名: HAL 医療用下肢タイプ) も活用されているが、本邦において、DMRV に対して承認されている薬剤はない。

本剤は、シアル酸の一種であるアセノイラミン酸を含有する経口剤であり、DMRV 患者において不足しているシアル酸を補充することにより、DMRV における筋力低下の進行抑制に対して効果を示すことが期待されている。

本剤の DMRV に対する開発について、本邦では 2010 年 11 月から医師主導治験として臨床試験が開始され、今般、申請者は、医師主導治験を含む臨床試験成績に基づき製造販売承認申請を行った。

なお、国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1: シアル酸-1 試験及び CTD 5.3.3.2-2: シアル酸-2 試験)、国内第 III 相試験① (CTD 5.3.5.1-1: シアル酸-3 試験) 及び国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1: シアル酸-4 試験) については、NEDO、JST、厚生労働省、文部科学省及び AMED の事業¹⁾の支援により実施された。

本剤は、GNE ミオパチーによる筋力低下の進行抑制を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (R3 薬) 第 501 号、令和 3 年 2 月 19 日付け薬生薬審発 0219 第 1 号)。

海外では、2023 年 12 月時点において、本剤が承認されている国又は地域はない。

1) 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1: シアル酸-1 試験) : 平成 21 年度イノベーション実用化助成事業 (NEDO) 及び研究成果最適展開支援プログラム 本格研究開発ステージ ハイリスク挑戦タイプ (JST)
国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2: シアル酸-2 試験) : 研究開発施設共用等促進費補助金「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」(文部科学省) 及び厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)」(厚生労働省)
国内第 III 相試験① (CTD 5.3.5.1-1: シアル酸-3 試験) 及び国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1: シアル酸-4 試験) : 難治性疾患実用化研究事業 (AMED) 及び創薬支援推進事業・希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業補助金 (AMED)

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、融点、解離定数、比旋光度、吸湿性及び結晶多形について検討されている。原薬には、5種類の結晶形（結晶形1～5）が認められているが、実生産における製造方法では結晶形1（██████）のみが生成されることが確認されている。

原薬の化学構造は、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、ESI-MS、粉末X線回折及びIRにより確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、██████及び██████を出発物質として合成される。

重要工程として、██████及び██████工程、██████工程並びに██████工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC）、比旋光度、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表1のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	5±3°C	—	乾燥剤入りポリエチレン袋（二重） +アルミ袋（ヒートシール）	24カ月
加速試験	3ロット	25±2°C	60±5%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、原薬をポリエチレン袋に入れ、更に乾燥剤入りのポリエチレン袋に入れた後、アルミ袋（ヒートシール）で包装して2～8°Cで保存するとき、24カ月と設定された。なお、長期保存試験は██████カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬500mgを含有する徐放錠である。製剤には、ヒプロメロース、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、ケイ酸処理結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、混合・造粒・乾燥、滑沢剤混合、打錠、包装・表示、試験・保管工程からなり、重要工程として、██████及び██████工程が設定されている。なお、混合・造粒・乾燥、滑沢剤混合、打錠及び包装・表示工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表2）。

- CQAの特定

- 品質リスクアセスメント

表2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
純度試験 類縁物質	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	規格及び試験方法
微生物限度	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV/VIS）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表3のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、複数の類縁物質の経時的な増加傾向が認められた。中間的試験の結果、複数の類縁物質の経時的な増加傾向が認められた。

表3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25 ± 2°C	60 ± 5%RH	ポリエチレン製ボトル/ ポリプロピレン製キャップ	24 カ月
中間的試験	パイロット 1 ロット	30 ± 2°C	65 ± 5%RH		12 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40 ± 2°C	75 ± 5%RH		6 カ月

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は概ね適切に管理されるものと考ええるが、2.R.2 及び 2.R.3 の項に記載したとおり、現在実施中の製剤の光安定性試験の結果及び原薬の分析法バリデーションの結果を踏まえ、審査報告（2）において最終的に判断したい。

2.R.1 製剤の有効期間について

機構は、製剤の有効期間の妥当性について、実施された製剤の安定性試験成績に基づき説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

12 カ月までの中間的試験成績において、複数の類縁物質の経時的な増加傾向が認められたものの、24 カ月まで実施した長期保存試験成績では安定性が確認されたことを踏まえ、申請時は、ポリエチレン製ボトルに充填後、ポリプロピレン製キャップで施栓して紙箱に入れて室温（1～30°C）で保存したときの製剤の有効期間は 24 カ月と設定することが可能と考えた。しかしながら、製剤の安定性試験（長期保存試験、中間的試験、加速試験）の成績において、保存温度の上昇に伴い複数の類縁物質の増加傾向が顕著に認められていることから、貯蔵方法を室温としたときの有効期間の設定に当たっては中間的試験成績を重視することとした。中間的試験の 12 カ月までのデータを基に実施した回帰分析結果を踏まえると、20 カ月までは安定であると推測できるため、製剤の有効期間は、ポリエチレン製ボトルに充填後、ポリプロピレン製キャップで施栓して紙箱に入れて室温で保存するとき、20 カ月と設定することが妥当と考えた。なお、実施した中間的試験は製剤 1 ロットのみであることから、今後、実生産スケールで製

造した製剤3ロットを用いて24カ月までの中間的試験を実施し、20カ月時点の試験結果が得られ次第、製剤の有効期間の妥当性を確認することとする。

機構は、以下のように考える。

製剤の安定性試験（長期保存試験、中間的試験、加速試験）の成績を踏まえると、本剤は、保存温度が高くなるにつれて、経時的な複数の類縁物質の増加の程度が大きくなる傾向があると判断する。したがって、貯蔵方法を室温とする際の有効期間の設定に当たっては、中間的試験成績を重視することが適切である。その上で、提出された中間的試験は1ロットかつ12カ月までの試験成績であるものの、本剤の対象疾患が希少かつ重篤な疾患であることを考慮すると、当該試験成績に基づき有効期間を設定することはやむを得ず、中間的試験成績及び当該試験のデータを基に実施した回帰分析結果から製剤の有効期間を、貯蔵方法を室温とした場合に20カ月と設定することは妥当と判断する。

ただし、実生産スケールで製造した製剤3ロットを用いた中間的試験を速やかに実施し、得られた試験成績に基づき、遅滞なく製剤の有効期間の妥当性を確認することが適切であると判断する。

2.R.2 製剤の光安定性について

機構は、承認申請時に製剤の光安定性試験成績が提出されていなかったことから、ICH Q1B ガイドラインに基づき、光安定性試験を実施するよう求め、現在、申請者により光安定性試験が実施中である。

現在実施中の光安定性試験の結果を踏まえた機構の判断については審査報告（2）に記載する。

2.R.3 原薬の分析法について

機構は、原薬の純度試験（類縁物質）において規定されている酢酸について、分析法バリデーションとして、特異性以外の分析能パラメータが評価されていなかったことから、ICH Q2B ガイドラインに基づいて特異性以外の分析能パラメータについても評価するよう求め、現在、申請者により、純度試験（類縁物質）において規定されている酢酸について分析法バリデーションが実施中である。

現在実施中の分析法バリデーションの結果を踏まえた機構の判断については審査報告（2）に記載する。

2.R.4 新添加剤について

製剤に含まれるヒプロメロースは、経口投与における使用前例量を超える新添加剤である。

機構は、本剤に含まれるヒプロメロースは、日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。また、提出された資料に基づき、本剤に含まれるヒプロメロースの本申請における使用量での安全性上の問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 DMRV 患者由来細胞におけるシアル酸含量増加作用（参考 CTD 4.2.1.1-1: J Biol Chem 2004; 279: 11402-7）

DMRV 患者及び健康人由来の皮膚線維芽細胞及び筋管細胞²⁾を無血清培地で 24 時間培養した後に、細胞内シアル酸含量を定量した結果、DMRV 患者由来細胞では健康人由来細胞と比較しシアル酸含量が 60～74% 低値を示し、DMRV 患者由来細胞をシアル酸の一種である本薬 5 mmol/L 若しくは ManNAc 5 mmol/L を添加した無血清培地、又は 10% ウシ胎児血清を添加した培地で培養したときの細胞内シアル酸含量は健康人由来細胞と同程度であった。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 DMRV モデルマウスに対する作用（参考 CTD 4.2.1.1-2: Nat Med 2009; 15: 690-5）

Gne 遺伝子を欠失しヒト変異型 *GNE* 遺伝子 (p.D207V) のみを発現するよう遺伝子改変された DMRV モデルマウス (*Gne*^{-/-}hGNED176V-Tg) (Hum Mol Genet 2007; 16: 2669-82) を用いて、本薬及び ManNAc の作用が検討された。生後 10～20 週目の DMRV モデルマウスに水 (対照) 又は本薬若しくは ManNAc 含有水 (それぞれ 20 mg/kg/日となるよう濃度調整) を生後 54～57 週目まで自由飲水させた。また、DMRV モデルマウスと同腹の異常のないマウス³⁾に対しても、水又は本薬若しくは ManNAc 含有水を同様に自由飲水させた (同腹仔)。その結果、DMRV モデルマウスにおいて、対照群と比較して本薬群及び ManNAc 群の生存率は高く、体重も高値であった。また、血清シアル酸濃度、筋組織中シアル酸含量、トレッドミル歩行距離、腓腹筋及び前脛骨筋の重量及び横断面積、並びに腓腹筋の等尺性収縮力及び強縮性収縮力について、同腹仔と比較して DMRV モデルマウスでは低値であったが、DMRV モデルマウスの本薬群及び ManNAc 群は対照群と比較して高値を示した。また、血清クレアチンキナーゼ活性及び腓腹筋における縁取り空胞数及びアミロイド封入体数について、同腹仔と比較して DMRV モデルマウスでは高値であったが、DMRV モデルマウスの本薬群及び ManNAc 群は対照群と比較して低値を示した。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表 4 のとおりであった。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット (各群雄 6 例)	Irwin 変法	0 ^{a)} 、20、200、2000 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-1
心血管系	HEK293 細胞 (5 標本)	hERG 電流	0 ^{a)} 、0.6、2、6、20 mmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし ^{b)}	4.2.1.3-3
	イヌ (雄 4 例)	血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧)、心拍数、心電図 (PQ、QRS、QT、QTcF 間隔)	0 ^{a)} 、20、200、2000 mg/kg ^{c)}	経口	影響なし	4.2.1.3-2
呼吸系	イヌ (雄 4 例)	呼吸数、1 回換気量、分時換気量	0 ^{a)} 、20、200、2000 mg/kg ^{c)}	経口	影響なし	4.2.1.3-2

a) 溶媒：注射用水 (pH 約 3 に塩酸で調整)

b) 20 mmol/L については、2 標本で実施した結果、本薬添加後 10 分以内に電流が 100 pA 以上になったため評価不能。

c) 4 群 4 期クロスオーバー (間隔は 6 日間以上)

- 2) 皮膚線維芽細胞として、*GNE* 遺伝子の複合ヘテロ接合型変異 (p.D207V 及び p.I503T) を有する患者 1 例、及び *GNE* 遺伝子のホモ接合型変異 (p.D207V) を有する患者 1 例から採取した細胞 (合計 4 検体) が用いられ、筋管細胞として、*GNE* 遺伝子の exon 4 がスキッピングされている患者 1 例から採取された細胞 (4 検体) が用いられた。
- 3) 表現型を示さないことが報告されている *Gne*^{+/+}又は *Gne*^{+/+}hGNED176V-Tg の遺伝子型のマウス (Hum Mol Genet 2007; 16: 2669-82)。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、DMRV の発症機序を踏まえ、DMRV に対する本薬の効力について以下のように説明した。

DMRV は、主に遠位筋における筋組織の萎縮及び筋線維の変性に伴う筋力低下が緩徐に進行する疾患である。DMRV の発症機序は解明されていないが、アセノイラミン酸等のシアル酸の生合成に關与する酵素である GNE/MNK をコードする GNE 遺伝子の変異が発症原因と考えられており (Nat Genet 2001; 29: 83-7)、DMRV 患者では、GNE 遺伝子の変異による GNE/MNK 活性の低下に伴い筋組織内のシアル酸含量が低下していること (J Biol Chem 2004; 279: 11402-7) 及び筋組織内の様々な糖タンパク質 (α -ジストログリカン、神経細胞接着分子、ネプリライシン等) のシアリル化が低下していること (Mol Genet Metab 2004; 81: 196-202、Neurology 2006; 66: 755-8、J Neurochem 2008; 105: 971-81) が報告されている。また、シアリル化の低下は DMRV 患者における筋萎縮や筋力低下を引き起こす酸化ストレスと関連していることも報告されている (Hum Mol Genet 2017; 26: 3081-93)。以上より、DMRV 患者では、GNE 遺伝子の変異による GNE/MNK 活性の低下により筋組織内のシアル酸の生合成が低下することで、糖タンパク質のシアリル化が低下し、筋組織の萎縮及び線維化を生じていると推察される。

本薬は、GNE 遺伝子の変異に伴い DMRV 患者の筋組織内で生合成が低下しているシアル酸の一種であり、DMRV モデルマウスに本薬を経口投与することで、筋組織内のシアル酸含量が増加するとともに筋組織の萎縮及び線維化並びに筋力低下の進行が抑制されたことから (3.1.2.1 参照)、DMRV 患者への本薬投与により筋組織内における低シアリル化状態を是正させ、筋組織の萎縮及び線維化を抑制することで、筋力低下の進行抑制効果が期待できると考える。

機構は、提出された試験成績及び申請者の説明を踏まえると、本薬投与による DMRV 患者における筋力低下の進行の抑制効果は期待できると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、ラット、イヌ及びウサギにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験の成績が提出された。生体試料中の本薬濃度は、LC-MS/MS を用いて測定された (定量下限: 10 又は 25 $\mu\text{g/mL}$)。本薬の ^{14}C 標識体を用いた試験における生体試料中の放射能濃度は、液体シンチレーションカウンターにより測定された (定量下限: ブランク試料における測定値の 2 倍)。なお、以下では主な試験成績を記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中総放射能の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった (CTD 4.2.2.2-1)。

表5 本薬の¹⁴C 標識体 20 mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中総放射能の薬物動態パラメータ

例数	C _{0h} ^{a)} ($\mu\text{g eq./mL}$)	AUC _{0-last} ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)	t _{1/2α} (h) ^{b)}	t _{1/2β} (h) ^{c)}
3	111 ± 14	81.84 ± 18.76	197 ± 55	2773 ± 513	0.4 ± 0.2	19.1 ± 3.7

平均値±標準偏差

- a) ノンコンパートメント解析により算出した初期放射能濃度
- b) 投与 2 分~1 時間後の血清中総放射能濃度を用いて算出した。
- c) 投与 3~24 時間後の血清中総放射能濃度を用いて算出した。

雄性ラット及び雄性イヌに本薬を単回経口投与したときの血清中総アセノイラミン酸（血清中遊離アセノイラミン酸及び生体内の糖鎖と結合したアセノイラミン酸（内因性を含む））濃度の推移は表 6 のとおりであり（参考 CTD 4.2.2.2-5 及び 4.2.2.2-6）、イヌの本薬 2000 mg/kg 投与時のみ、本薬投与による血清中総アセノイラミン酸濃度の増加が認められた。

表6 本薬を単回経口投与したときの血清中総アセノイラミン酸濃度の推移

動物種	投与量 (mg/kg)	例数	測定時点						
			投与前	投与 10 分後	投与 20 分後	投与 30 分後	投与 1 時間後	投与 2 時間後	投与 4 時間後
ラット	200	5 ^{a)}	563 ± 37	539 ± 43	539 ± 42	508 ± 24	531 ± 23	529 ± 39	506 ± 26
	2000	5 ^{a)}	554 ± 34	553 ± 46	523 ± 39	545 ± 15	539 ± 49	511 ± 44	531 ± 13
イヌ	200	4	530 ± 19	514 ± 15	511 ± 14	508 ± 6	504 ± 18	504 ± 11	515 ± 22
	2000	4	557 ± 25	590 ± 52	609 ± 46	636 ± 53	606 ± 46	562 ± 9	556 ± 20

単位： $\mu\text{g/mL}$ 、平均値±標準偏差

- a) 本薬投与前時点の測定例数は 15 例

4.1.2 反復投与試験

ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討され、各試験で本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの血清中総アセノイラミン酸（血清中遊離アセノイラミン酸及び生体内の糖鎖と結合したアセノイラミン酸（内因性を含む））の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった（CTD 4.2.3.2-2 及び 4.2.3.2-3）。

表7 本薬を1日1回反復経口投与したときの血清中総アセノイラミン酸の薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	投与量 (mg/kg)	性別 (例数)	投与前濃度 (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	CTD
ラット	投与1日目	200	雄 (5例)	—	565 ± 44	0.50 [0.50, 24]	12900 ± 779	4.2.3.2-2
			雌 (5例)	—	611 ± 31	1.0 [0.50, 24]	13600 ± 750	
		600	雄 (5例)	—	588 ± 40	24 [0.50, 24]	13200 ± 1424	
			雌 (5例)	—	586 ± 25	0.50 [0.50, 24]	12700 ± 683	
		2000	雄 (5例)	—	572 ± 60	0.50 [0.50, 24]	12400 ± 1205	
			雌 (5例)	—	565 ± 24	1.0 [0.50, 24]	12200 ± 492	
	投与182日目	200	雄 (5例)	823 ± 61	849 ± 47	1.0 [0, 24]	18800 ± 976	
			雌 (5例)	735 ± 81	740 ± 77	0 [0, 24]	16300 ± 1597	
		600	雄 (5例)	725 ± 62	779 ± 74	24 [0, 24]	17000 ± 1756	
			雌 (5例)	640 ± 61	646 ± 59	0 [0, 0.50]	13900 ± 1274	
		2000	雄 (5例)	790 ± 78	836 ± 74	1.0 [0.50, 24]	18200 ± 1401	
			雌 (5例)	671 ± 44	691 ± 43	0.50 [0.50, 1.0]	15000 ± 921	
イヌ	投与1日目	200	雄 (4例)	494 ± 17	525 ± 11	8.0 [8.0, 8.0]	12200 ± 275	4.2.3.2-3
			雌 (4例)	485 ± 72	496 ± 62	6.0 [0, 24]	11600 ± 1406	
		600	雄 (4例)	509 ± 16	517 ± 18	1.5 [1.0, 8.0]	12000 ± 265	
			雌 (4例)	497 ± 22	521 ± 12	1.1 [0.17, 8.0]	12200 ± 191	
		2000	雄 (6例)	483 ± 38	569 ± 61	1.0 [1.0, 2.0]	11800 ± 870	
			雌 (6例)	497 ± 53	591 ± 89	1.0 [0.50, 1.0]	12000 ± 1303	
	投与91日目	200	雄 (4例)	543 ± 26	562 ± 17	5.0 [0, 8.0]	13100 ± 289	
			雌 (4例)	511 ± 35	520 ± 32	0.25 [0, 8.0]	12100 ± 806	
		600	雄 (4例)	542 ± 46	578 ± 44	0.50 [0.17, 4.0]	13200 ± 1103	
			雌 (4例)	459 ± 15	500 ± 20	0.34 [0.17, 4.0]	11400 ± 520	
		2000	雄 (6例)	526 ± 59	608 ± 75	1.0 [0.50, 1.0]	12700 ± 1661	
			雌 (6例)	511 ± 59	623 ± 101	1.0 [0.50, 1.0]	12500 ± 1618	
	投与273日目	200	雄 (4例)	462 ± 6	490 ± 20	8.0 [8.0, 8.0]	11400 ± 316	
			雌 (4例)	463 ± 45	474 ± 37	6.0 [0, 8.0]	10800 ± 886	
		600	雄 (4例)	459 ± 56	477 ± 61	1.3 [0.17, 8.0]	11000 ± 1476	
			雌 (4例)	456 ± 51	493 ± 39	4.3 [0, 8.0]	11300 ± 748	
		2000	雄 (6例)	479 ± 36	584 ± 49	1.0 [0.50, 1.0]	12000 ± 662	
			雌 (6例)	478 ± 41	677 ± 160	1.0 [0.50, 1.0]	12100 ± 1046	

平均値±標準偏差、—：測定せず

a) 中央値 [範囲]

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

雄性ラット (3例) に本薬の ¹⁴C 標識体 20 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 24 時間後までの放射能の組織分布⁴⁾が検討された。脳、脳下垂体、小腸、胸腺及び肝臓以外の組織において、組織中放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高濃度に達し、投与 3 時間後には、小腸及び脳以外の組織において放射能濃度の減少が認められた。また、すべての組織で投与 24 時間後においても放射能が検出された。血清中と比較して放射能濃度が高かった組織は、投与 0.5 時間後で腎臓及び膀胱、投与 3 時間後で膀胱、腎臓、小腸、脾臓、血液、肝臓及び胃であった (CTD 4.2.2.2-1)。

4.2.2 タンパク結合

ラットの血漿に本薬の ¹⁴C 標識体 18 µg/mL を添加したときの血漿タンパク結合率 (限外ろ過法) は、1.2%であった (参考 CTD 4.2.2.2-2: 薬物動態 1991; 6: 209-17)。

4.2.3 血球移行性

4) 検討された生体内組織は以下のとおり。

血液、血清、脳、脳下垂体、眼球、顎下腺、甲状腺、気管、胸腺、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、脾臓、膵臓、精巣、皮膚、骨髄、白色脂肪、膀胱、胃、小腸、大腸 (盲腸含む)、胸鎖乳突筋、掌側骨間筋、前脛骨筋、大腿二頭筋、大腿四頭筋、腓腹筋

ラットに本薬の ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 30 分後における血液中及び血清中放射能濃度を用いて算出した本薬の血球移行率⁵⁾は、11.0%であった (CTD 4.2.2.2-1)。

4.2.4 胎盤通過性

妊娠 19 日目のラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までに放射能が胎児組織 (脳、肺、肝臓及び腸管) に認められたため、本薬が胎盤を介して胎児に移行することが示唆された (参考 CTD 4.2.2.3-1: 薬物動態 1991; 6: 219-25)。

4.3 代謝

本薬の ^{14}C 標識体 20 mg/kg をラットに単回静脈内投与し、血清及び尿中の代謝物について検討した結果、投与 3 時間後の血清中には未変化体 (血清中放射能の 25.5%) に加え、2 種類の代謝物 (いずれも構造未同定、それぞれ 45.3 及び 7.8%) が認められた。投与 1~24 時間後までの尿中には、主に未変化体が認められ (尿中放射能の 94.9%)、代謝物として、ManNAc が認められた (1.7%) (CTD 4.2.2.2-1)。

in vitro において、本薬の ^{14}C 標識体 (60 μg) 及びラット消化管内容物を 6 時間インキュベートした結果、添加した放射能の 21.7% が二酸化炭素として回収されたことから、アセノイラミン酸はラット消化管内で二酸化炭素に代謝されることが示唆された (参考 CTD 4.2.2.2-3: 薬物動態 1991; 6: 237-42)。

なお、アセノイラミン酸は細胞質内で N-アセチルノイラミン酸リアーゼにより ManNAc とピルビン酸に代謝されることや、細胞の核内で CMP-N-アセチルノイラミン酸に代謝された後、ゴルジ体に移行し糖鎖へ組み込まれることが報告されている (J Biol Chem 1960; 235: 2529-37、Carbohydr Res 2022; 516: 108561)。また、ヒト以外の哺乳動物ではアセノイラミン酸はアセチル基が水酸化され、N-グリコリルノイラミン酸に代謝されることが報告されている (J Biol Chem 1998; 273: 15866-71)。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中、呼気中及び胆汁中排泄

雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回経口投与したときの投与 72 時間後までの総投与放射能に対する尿中、糞中及び呼気中の排泄率は、それぞれ 6.1、29.5 及び 62.4% であった (参考 CTD 4.2.2.2-3: 薬物動態 1991; 6: 237-42)。

雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 24 時間後までの総投与放射能に対する尿中 (ケージ洗浄液中を含む) 及び糞中の排泄率は、それぞれ 92.4 及び 0.67% であった (CTD 4.2.2.2-1)。

また、雄性ラット (5 例) に本薬の ^{14}C 標識体 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を経気道投与したときの投与 6 時間後までの本薬の総投与放射能に対する胆汁中の排泄率が検討されたが、胆汁中には放射能は検出されず、投与 6 時間後までの本薬の総投与放射能に対する尿中への排泄率は、98.6% であった (参考 CTD 4.2.2.2-2: 薬物動態 1991; 6: 209-17)。

4.4.2 乳汁中排泄

5) 正常値として一般的に使用されているヘマトクリット値 (0.45) を用いて血球移行率を算出した。

分娩後 10～12 日目の雌ラット（5 例）に本薬の ^{14}C 標識体 $80\ \mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与 3 時間後までの乳汁中に放射能が認められたことから、本薬の乳汁中への排泄が示唆された（参考 CTD 4.2.2.3-1: 薬物動態 1991; 6: 219-25）。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 アセノイラミン酸の非臨床薬物動態について

申請者は、本薬を経口投与したときの非臨床薬物動態について、以下のように説明した。

本薬は、経口投与後、消化管内で腸内細菌により一部代謝され、未変化体及び代謝物は消化管より吸収されるが、ラット経口投与時の総放射能の尿中排泄率に加え、ラット静脈内投与時に投与量のほとんどが未変化体として尿中に排泄されたこと（4.3 及び 4.4.1 参照）を踏まえると、本薬の経口吸収率は 6% 程度と推定された。吸収された本薬の大部分は代謝されずに未変化体として尿中に排泄されるが、本薬の一部は、組織に移行して糖脂質及び糖タンパク質等に取り込まれ生体利用される、又は細胞内の代謝酵素により ManNAc、ピルビン酸、N-グリコシルノイラミン酸等に代謝されると考える（4.3 参照）。

機構は、提出された資料等を踏まえると、本薬を経口投与したときの生体内挙動について一定の把握は可能であると考ええる。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績、並びに原薬及び製剤中の不純物の安全性評価結果が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

ラットに本薬を投与する単回経口投与毒性試験が実施された（表 8）。急性毒性は認められず、本薬投与に起因する死亡は認められなかった。本薬の経口投与時の概略の致死量は $4000\ \text{mg}/\text{kg}$ 超であった。

表 8 単回投与試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	0 ^{a)} 、4000	一過性の下痢	>4000	参考 4.2.3.1-1

a) 溶媒：注射用水

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験、及びイヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験が実施された（表 9）。ラット及びイヌにおいて、本薬投与に関連した毒性所見は認められなかった。

表9 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
雌雄ラット (SD)	経口	26週 (1回/日) + 休薬4週間	0 ^{a)} 、200、600、2000	2000：軟便 ^{b)} 、尿中ナトリウム濃度高値 ^{c)} 回復性：あり	2000	4.2.3.2-2
雌雄イス (ビーグル)	経口	39週 (1回/日) + 休薬4週間 ^{d)}	0 ^{a)} 、200、600、2000	≥200：軟便・水様便・粘液便 ^{b)} ≥600：角膜混濁 ^{c)} 2000：尿中ナトリウム濃度高値 ^{c)} 、冠状動脈の動脈炎 ^{d)} 回復性：あり (角膜混濁を除く)	2000	4.2.3.2-3

a) 注射用水 (pH 約 3 に塩酸で調整)。本薬投与群の溶媒は注射用水 (pH 約 3 に水酸化ナトリウムで調整) が用いられた。

b) 病理組織学的変化及び一般状態への影響が認められず、申請者により毒性学的意義は乏しいと判断された。

c) 投与液の pH 調整に用いた水酸化ナトリウムの影響であり、血中ナトリウム濃度に影響がなかったことから、申請者により毒性学的意義は乏しいと判断された。

d) 休薬は 2000 mg/kg 群でのみ設定された。

e) 限局性の白濁点が認められ、発現頻度は試験実施施設の背景値を上回っていたものの、所見の程度等から自然発生所見であると申請者により判断された。

f) 心筋の変化を伴わず自然発生の冠状動脈の動脈炎の所見 (Toxicol Pathol 2003; 31: 25-31) と一致すること等から、本薬投与に関連した所見ではないと申請者により判断された。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウス骨髄を用いた骨髄小核試験が実施された (表 10)。いずれの試験においても陰性の結果が得られたことから、申請者により、本薬は遺伝毒性を有しないと判断された。

表 10 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 ^{uvrA}	S9-/+	0 ^{a)} 、50、158、500、1581、 5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9+ (4 時間) S9- (4、21 時間)	0 ^{a)} 、80、160、310 (µg/mL) 0 ^{a)} 、80、160、310 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-2
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた小核試験	雌雄マウス (CD-1) 骨髄	/	0 ^{a)} 、500、1000、2000 (mg/kg) (経口、2 回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 溶媒：注射用水

5.4 がん原性試験

本薬のがん原性試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を踏まえると、本剤の臨床使用において、発がんリスクは低いと考える旨を説明している。

- 本薬は、細胞表面の糖鎖末端に存在するシアル酸の一種であり、生体内に存在する成分であること。
- 細胞質内のシアル酸濃度が過剰となるシアル酸尿症及び遊離シアル酸のライソソーム内の貯留増加に起因する神経変性疾患である遊離シアル酸蓄積症において、発がんとの明確な関連は報告されていないこと (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1470/> (最終確認日：2024 年 1 月 25 日))。
- 本薬は遺伝毒性を有さず (5.3 参照)、本薬の反復投与毒性試験において発がんを示唆する所見が認められていないこと (5.2 参照)。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 11）。いずれの試験においても親動物、胚・胎児及び出生児に対する影響は認められなかった。

表 11 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雄ラット (SD)	経口	交配 2 週前～42 日間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、200、600、2000	親動物： 2000：軟便	親動物（雄生殖能）：2000	4.2.3.5.1-1
	雌ラット (SD)		交配 2 週前～妊娠 7 日 (1 回/日)		親動物： 2000：軟便 受胎能・初期胚発生：所見なし		
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、200、600、2000	母動物：所見なし 胚・胎児：所見なし	母動物：2000 胚・胎児発生：2000	4.2.3.5.2-1
	妊娠ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6～18 日 (1 回/日)		0 ^{a)} 、600、2000		母動物：所見なし 胚・胎児：所見なし
出生前出生後の発生並びに母体機能に関する試験	妊娠ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、200、600、2000	母動物：所見なし F ₁ 出生児：所見なし	母動物（一般毒性）：2000 F ₁ 出生児：2000	4.2.3.5.3-1

a) 注射用水 (pH 約 3 に塩酸で調整)。本薬投与群の溶媒は注射用水 (pH 約 3 に水酸化ナトリウムで調整) が用いられた。

5.6 不純物の安全性評価

原薬及び製剤には、ICH Q3A ガイドライン及び ICH Q3B ガイドラインにおける安全性確認の必要な閾値を超える不純物が 9 種類存在し、当該不純物の一般毒性及び遺伝毒性について、申請者によりそれぞれ以下のとおり評価されている。

- 一般毒性について、イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量 (2000 mg/kg) において、本薬の臨床用量 (6 g/日) 投与時の原薬及び製剤中の規格上限値から算出される各不純物の 1 日投与量を上回る量がそれぞれ投与されており、安全性上の懸念は認められていない (5.2 参照)。
- 遺伝毒性 (遺伝子突然変異誘発作用) について、当該 9 種類のうち不純物 A を除く 8 種類の不純物は、規格上限値を下回るものの一定量含有する被験物質 (原薬) が使用された細菌を用いた復帰突然変異試験において陰性であった (5.3 参照)。また、当該 8 種類の不純物のうち、不純物 B 及び C を除く 6 種類の不純物において、(Q)SAR に基づく変異原性評価の結果は陰性であった。不純物 A については、(Q)SAR による評価も含め遺伝子突然変異誘発作用は評価できていない。
- 遺伝毒性 (染色体異常誘発作用) について、当該 9 種類のうち不純物 A を除く 8 種類の不純物は、げっ歯類を用いた小核試験の最高用量 (2000 mg/kg) において、臨床用量 (6 g/日) 投与時の原薬及び製剤の規格上限値から算出される各不純物の曝露量を上回る量がそれぞれ投与されており、当該試験は陰性であった (5.3 参照)。不純物 A については、染色体異常誘発作用は評価できていない。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 不純物 A、B 及び C の遺伝毒性について

機構は、原薬及び製剤中に含まれる 1 種類の不純物（不純物 A）、並びに原薬中に含まれる 2 種類の不純物（不純物 B 及び C）について、以下の点を踏まえ、当該不純物の遺伝毒性試験を実施するよう申請者に求めた。

- 不純物 A について、実施された遺伝毒性試験（表 10）で用いられた被験物質に含まれておらず、遺伝子突然変異作用及び染色体異常誘発作用が評価されていないこと。
- 不純物 B 及び C について、本薬の細菌を用いた復帰突然変異試験（CTD 4.2.3.3.1-1）に用いられた被験物質における当該不純物の含有量は、規格値を下回っていたこと（5.6 参照）。
- 不純物 A、B 及び C について、構造を決定することが困難であると申請者により判断され、(Q)SAR に基づき変異原性の評価を行うことが困難であること。

申請者は、追加の遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験及び染色体異常試験）の実施に着手したが、不純物 A、B 及び C が十分に含まれる被験物質の調製を含め、追加の遺伝毒性試験を完了し、成績を得るまでには一定の時間を要する旨を説明した。

機構は、以下のように考える。

不純物 A、B 及び C は、ICH Q3A ガイドライン及び ICH Q3B ガイドラインにおける安全性確認の必要な閾値を超える不純物であり、承認申請時に、当該不純物の毒性は、遺伝毒性を含め適切な検討に基づき説明できる必要がある。しかしながら、本剤の対象疾患である DMRV は希少かつ重篤な疾患であり、全世界的に治療法が存在せず、DMRV に係る薬剤の医療上の必要性が高いこと等を踏まえると（7.R.2 参照）、現時点で当該不純物の遺伝毒性の有無が不明であったとしても、本剤には、遺伝毒性を有することが否定されていない不純物が含まれていることを医師及び患者が十分に理解した上で、本剤の使用の可否を判断するよう注意喚起した上で、本邦の医療現場に本剤を提供することは可能と判断する。

また、不純物 A、B 及び C を用いた細菌を用いた復帰突然変異試験、並びに不純物 A を用いた染色体異常試験については速やかに完了し、試験成績が得られ次第、当該情報を医療現場に速やかに情報提供するとともに、必要な措置を講じる必要があると判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中総アセノイラミン酸濃度は LC-MS/MS によって測定され（定量下限 1、10 又は 50 µg/mL）、血清中遊離アセノイラミン酸濃度は LC-MS/MS によって測定された（定量下限 0.020 又は 0.0400 µg/mL）。また、尿中総アセノイラミン酸濃度は LC-MS/MS によって測定され（定量下限 1 又は 5.00 µg/mL）、尿中遊離アセノイラミン酸濃度は LC-MS/MS によって測定された（定量下限 1.00 µg/mL）。

本薬の臨床試験で使用された製剤として、即放錠（100 mg）、徐放錠（325 mg 及び 500 mg）等があり、本薬の臨床試験である国内第 I 相試験①（シアル酸-1 試験）では 100 mg 即放錠、海外第 I 相試験（CL101 試験）では 325 mg 徐放錠及び 500 mg 徐放錠が使用され、それ以降、本薬の主な臨床試験（国内第 I 相試験②（シアル酸-2 試験）、国内第 III 相試験①（シアル酸-3 試験）、国内第 III 相試験②（NPC-09-1 試験）、国内長期投与試験（シアル酸-4 試験）、海外第 II 相試験（CL201 試験）及び海外第 III 相試験（CL301 試験））では 500 mg 徐放錠が使用された。国内市販予定製剤は、本薬の主な臨床試験で用い

られた 500 mg 徐放錠とフィルムコーティングの有無のみが異なる 500 mg 徐放錠であり、両製剤は溶出試験により同等性が示されている。

なお、以下では主な試験成績を記載する。

6.1.1 食事の影響 (CTD 5.3.3.2-3: CL101 試験)

外国人 DMRV 患者を対象とした試験の単回投与パートにおいて、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響が検討された (試験の概要は 6.2.2.2 参照)。本剤を空腹時又は高脂肪高カロリー食摂取後 30 分以内に単回経口投与したときの本剤投与前の濃度で補正した血清中遊離アセノイラミン酸の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。500 mg 徐放錠が使用された 6000 mg 群においては、空腹時投与時と比較して食後投与時において C_{max} に大きな変化は認められなかったが、 AUC_{0-24} は約 1.5 倍に増加し、 t_{max} の遅延が認められた。

表 12 外国人 DMRV 患者に本剤を単回投与したときの
本剤投与前の濃度で補正した血清中遊離アセノイラミン酸の薬物動態パラメータ

用量	食事条件	評価例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
650 mg	空腹時	6	0.129 (62.9)	6.0 [1.0, 20]	0.914 (45.5)	8.40 ^{a)}
	食後	6	0.054 (32.6)	8.0 [4.0, 16]	0.415 (70.3)	4.03 ^{a)}
1950 mg	空腹時	6	0.163 (51.3)	4.0 [2.0, 8.0]	1.22 (56.4)	2.86、3.55 ^{b)}
	食後	6	0.171 (55.1)	8.0 [4.0, 8.1]	1.64 (33.0)	1.64 ^{a)}
2925 mg	空腹時	6	0.364 (64.5)	3.0 [1.0, 4.2]	2.22 (55.7)	1.15、3.34 ^{b)}
	食後	6	0.293 (19.7)	4.0 [4.0, 4.1]	2.58 (31.0)	3.36、3.73 ^{b)}
4875 mg	空腹時	4	0.760 (46.2)	3.0 [1.1, 4.2]	4.72 (34.8)	2.75 ± 0.743
	食後	4	0.472 (44.8)	6.0 [4.0, 8.0]	4.02 (35.2)	3.18 ± 0.517 ^{c)}
6000 mg	空腹時	6	0.351 (37.6)	3.0 [2.0, 8.0]	2.59 (49.2)	2.46 ± 1.06 ^{d)}
	食後	6	0.324 (34.3)	10 [4.0, 12]	3.93 (20.8)	3.71 ± 1.07

$t_{1/2}$: 平均値±標準偏差、 C_{max} 及び AUC_{0-24} : 幾何平均値 (変動係数 (%))、 t_{max} : 中央値 [範囲]、薬物動態パラメータは、各測定時点の測定値から、本剤投与前日における同時刻の測定値、当該測定値が存在しない場合は本剤初回投与前日の全測定値の平均値を差し引いた値を用いて算出された。なお、補正した値が負の場合は 0 として扱った。

a) 1 例 (個別値)、b) 2 例 (個別値)、c) 3 例、d) 4 例

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

①血漿タンパク結合 (参考 CTD 4.2.2.2-2: 薬物動態 1991: 6; 209-17)

ヒト血漿 1 mL に ^{14}C 標識本薬を 18 $\mu\text{g/mL}$ を添加したときの血漿タンパク結合率 (限外ろ過法) は 3.1% であった。

②ヒトにおける代謝物の検討

ヒト試料を用いて本薬の代謝物を検討した試験は実施していない。

ヒトにおいては、細胞質内で N-アセチルノイラミン酸リアーゼにより ManNAc とピルビン酸に代謝されることや、細胞の核内で CMP-N-アセチルノイラミン酸に代謝された後、ゴルジ体に移行し糖鎖へ組み込まれることが報告されている (Carbohydr Res 2022; 516: 108561)。

③酵素阻害及び酵素誘導作用

CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A に対する基質⁶⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 P450 分子種に対する本薬 (CYP3A は 0.015~15 mmol/L、CYP3A 以外は 0.16~160 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した。その結果、本薬は CYP3A の基質 (テストステロン及びミダゾラム) の代謝に対して阻害作

6) CYP1A2: Phenacetin、CYP2B6: エファピレンツ、CYP2C8: Amodiaquine、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: (S)-Mephenytoin、CYP2D6: Dextromethorphan、CYP3A: テストステロン及びミダゾラム

用を示し（本薬 15 mmol/L における阻害率はそれぞれ 51 及び 34%）、その他の分子種に対しては検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった（参考 CTD 4.2.2.6-1）。

ヒト凍結肝細胞を用いて、mRNA 発現量を指標に CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する本薬（1.5～8800 µmol/L）の誘導作用を検討した。その結果、CYP1A2 に対しては検討された濃度範囲において mRNA の増加は認められなかった。一方、CYP2B6 については、1/3 ロットの肝細胞において本薬 8800 µmol/L の添加により mRNA 発現量が 2.20 倍に増加した（陽性対照（フェノバルビタール：750 µmol/L）における mRNA 量増加率の 18.1%⁷⁾）。CYP3A4 については、1/3 ロットの肝細胞において本薬 1000 及び 8800 µmol/L の添加により mRNA 発現量がそれぞれ 2.10 及び 2.71 倍に増加した（それぞれ陽性対照（リファンピシン：20 µmol/L）における mRNA 量増加率の 1.15 及び 1.79%⁷⁾）（参考 CTD 4.2.2.6-2）。

以上の検討結果に加え、国内第 I 相試験（シアル酸-2 試験）において、本剤の臨床使用時における 1 回投与量である本剤 2 g 単回投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の被験者別の最大値は約 1.6 µg/mL (5.2 µmol/L) であったこと、及び未変化体の消化管内の最高濃度は 25.9 mmol/L (1 回 2 g/250 mL) であったことを踏まえると、臨床使用時に、本薬による P450 分子種の阻害又は誘導を介した薬物相互作用が生じる可能性は低い旨を申請者は説明している。

④薬物トランスポーターによる輸送

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCKII 細胞株を用いて、本薬（100 µmol/L）の膜透過性を検討した。その結果、P-gp 発現細胞及び BCRP 発現細胞における頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数（ $P_{app\ A\rightarrow B}$ ）に対する基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数（ $P_{app\ B\rightarrow A}$ ）の比（Efflux Ratio）は、それぞれ 0.914 及び 0.689 であり、各トランスポーターの阻害剤⁸⁾存在下における Efflux Ratio（0.983 及び 0.925）と明確な差異は認められなかったことから、本薬は P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示唆された（参考 CTD 4.2.2.6-3）。

ヒト OCT1 発現 HEK293 細胞株を用いて、OCT1 を介した本薬（100 µmol/L）の輸送について検討した結果、OCT1 非発現細胞（コントロール細胞）に対する OCT1 発現細胞における本薬の細胞内取込み量の比は 2.39 であり、OCT1 阻害剤（キニジン 100 µmol/L）存在下では本薬の細胞内取込み量の比（OCT1 発現細胞での取込量／非発現細胞での取込量）が 1.55 に低下したことから、本薬は OCT1 の基質となることが示唆された（参考 CTD 4.2.2.6-4）。

⑤薬物トランスポーターの阻害作用

Caco-2 細胞株又はヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、P-gp 又は BCRP の基質⁹⁾の輸送に対する本薬（400 及び 4000 µmol/L）の阻害作用を検討した結果、本薬はいずれのトランスポーターに対しても検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった（参考 CTD 4.2.2.6-3）。

ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁰⁾の輸送に対する本薬（400 及び 4000 µmol/L）の阻害作用を検討した結果、本薬はいずれのトランスポーターに対しても検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった（参考 CTD 4.2.2.6-3）。

ヒト OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び OCT1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹¹⁾の輸送に対する本薬（OCT1 の阻害作用 10～4000 µmol/L、OCT1 の阻害作

7) (本薬処置群の増加倍数-1) / (陽性対照群の増加倍数-1) × 100

8) P-gp : バルスポダル、BCRP : Ko143

9) P-gp : ジゴキシン、BCRP : プラゾシン

10) OATP1B1 及び OATP1B3 : Estradiol-17- β -glucuronide

11) OAT1 : p-アミノ馬尿酸、OAT3 : エストロン 3-硫酸、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミン、OCT1 : テトラエチルアンモニウムブロミド

用以外は 10 及び 100 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬は OCT1 に対して 1000 µmol/L までは阻害作用を示さなかったものの、3000 µmol/L 以上の濃度で阻害作用を示した (3000 及び 4000 µmol/L でそれぞれ 27.3 及び 44.8%の阻害)。OCT1 以外のトランスポーターに対しては検討された濃度範囲において阻害作用を示さなかった (参考 CTD 4.2.2.6-3 及び 4.2.2.6-4)。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 国内第 I 相試験① (CTD 5.3.3.2-1: シアル酸-1 試験)

日本人 DMRV 患者 (薬物動態評価例数: 第 1 段階 6 例、第 2 段階 3 例) を対象に、本薬投与時の薬物動態等を検討する試験が実施された。第 1 段階では、本薬即放錠 800 mg を単回経口投与及び本薬即放錠 800 mg を 1 日 3 回経口投与することとされた。第 2 段階では、本薬即放錠 800 mg を 1 日 3 回 5 日間反復経口投与された。その結果、血清中総アセノイラミン酸濃度について、いずれの被験者においても、本薬即放錠投与前の値 (約 600 µg/mL) と比較して投与後の上昇は認められなかった。一方、投与後 24 時間までの尿中総アセノイラミン酸排泄量 (平均値) は、本薬即放錠投与前と比較して、本薬即放錠投与後において、第 1 段階の単回投与例で 33.0%、1 日 3 回投与例で 77.0%及び第 2 段階の反復投与例 (投与 5 日目) で 38.1%の増加が認められ、本薬の全身血中への吸収が示唆された。

なお、生体内においては、遊離アセノイラミン酸と比較して、糖タンパクや糖脂質の糖鎖の一部として結合したアセノイラミン酸が非常に多いこと等から、本薬経口投与による血清中総アセノイラミン酸 (遊離アセノイラミン酸及び結合アセノイラミン酸) 濃度の上昇が評価できなかったと考えられたため、本試験以降に実施された臨床試験においては、本薬投与による血清中アセノイラミン酸濃度の上昇をより評価しやすくするため、血清中遊離アセノイラミン酸濃度を評価することとされた。

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.2-3: CL101 試験)

外国人 DMRV 患者 (薬物動態評価例数: 26 例) を対象に、本薬投与時の薬物動態等を検討するための試験が実施された。用法・用量は、単回投与パートでは本剤 650 mg、1950 mg、2925 mg、4875 mg 又は 6000 mg を空腹時若しくは食後に単回経口投与、反復投与パートでは本剤 650 mg、975 mg、1625 mg 又は 2000 mg を 1 日 3 回 7 日間反復経口投与することとされた。

単回パートにおける本剤単回投与時の本剤投与前の濃度で補正した血清中遊離アセノイラミン酸の薬物動態パラメータは 6.1.1 項に示すとおりである。

反復投与パートにおける 1 日 3 回 7 日間反復投与時における本剤投与前の濃度で補正した投与 7 日目の血清中遊離アセノイラミン酸の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 本剤 1 日 3 回 7 日間反復投与時における本剤投与前の濃度で補正した投与 7 日目の血清中遊離アセノイラミン酸の薬物動態パラメータ

1 回の用量	評価例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
650 mg	8	0.170 (47.6)	20.0 [16.0, 24.0]	2.05 (54.6)	—
975 mg	8	0.230 (37.4)	20.0 [0, 24.0]	2.97 (25.5)	3.61 ^{a)}
1625 mg	5	0.508 (30.3)	16.1 [4.08, 20.0]	6.70 (34.5)	—
2000 mg	6	0.436 (54.3)	20.0 [0, 24.0]	5.95 (51.7)	—

C_{max} 及び AUC₀₋₂₄: 幾何平均値 (変動係数%)、t_{max}: 中央値 [範囲]、—: 算出せず

薬物動態パラメータは、各測定時点の測定値から、単回投与パートの本剤投与前日の同時刻の測定値、又は当該測定値が存在しない場合は本剤投与前日の全測定値の平均値を差し引いた値から算出された。なお、補正した値が負の場合は 0 として扱った。

a) 1 例

6.2.2.3 国内第I相試験② (CTD 5.3.3.2-2: シアル酸-2 試験)

日本人 DMRV 患者 (薬物動態評価例数: 第1段階6例、第2段階3例) を対象に、本剤を経口投与したとき (用法・用量は7.1.1 参照) の本剤投与前の濃度で補正した血清中遊離アセノイラミン酸の薬物動態パラメータは表14のとおりであった。なお、本剤投与後24時間までの尿中遊離アセノイラミン酸排泄量 (平均値) は、本剤投与前と比較して、すべての被験者で増加し、第1段階の単回投与群で64.1%、第1段階の1日3回投与群で766%及び第2段階の反復投与群 (投与7日目) で191%の増加が認められた。

表14 本剤を投与したときの、本剤投与前の濃度で補正した血清中遊離アセノイラミン酸の薬物動態パラメータ

	用法・用量	評価例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
第1段階	2g 単回	3	0.276 (110.8) 0.319 [0.106, 0.624]	2.0 [1, 4]	1.831 (33.0) 2.074 [1.271, 2.328]
	2g 1日3回	3	0.195 (72.2) 0.233 [0.095, 0.335]	4.0 [2, 6]	0.975 (114.9) 1.343 [0.346, 1.991]
第2段階	2g 1日3回 7日間反復投与	1日目	0.139 (36.0) 0.169 [0.093, 0.172]	6.0 [4, 8]	0.670 (36.6) 0.549 [0.544, 1.010]
		7日目	0.213 (35.6) 0.234 [0.146, 0.285]	0 [0, 6]	1.315 (26.6) 1.276 [1.029, 1.731]

上段: 幾何平均値 (変動係数%)、下段: 中央値 [範囲]

a) 中央値 [範囲]

薬物動態パラメータは、各測定時点の測定値から、各段階の本剤投与前日の同時刻の測定値、又は当該測定値が存在しない場合は前日の全測定値の平均値を差し引いた値から算出された。なお、補正した値が負の場合は0として扱った。

6.2.2.4 海外第II相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-3: CL201 試験)

外国人 DMRV 患者 (薬物動態評価例数: 47例) を対象に、プラセボ又は本剤1若しくは2gを1日3回食後に経口投与したとき (用法・用量は7.2.1 参照) の血清中遊離本薬のトラフ濃度は表15のとおりであった。

表15 プラセボ又は本剤投与時の血清中遊離アセノイラミン酸のトラフ濃度

投与群	ベースライン	6週目	12週目	18週目	24週目 ^{a)}	32週目	40週目	48週目
プラセボ-本剤1g群	0.166 ± 0.028 (5)	0.152 ± 0.036 (5)	0.148 ± 0.029 (5)	0.151 ± 0.047 (5)	0.172 ± 0.062 (5)	0.253 ± 0.064 (5)	0.247 ± 0.083 (5)	0.320 ± 0.120 (5)
プラセボ-本剤2g群	0.168 ± 0.027 (9)	0.156 ± 0.027 (9)	0.168 ± 0.028 (9)	0.164 ± 0.035 (9)	0.162 ± 0.025 (9)	0.343 ± 0.107 (9)	0.396 ± 0.133 (9)	0.332 ± 0.145 (9)
本剤1g群	0.171 ± 0.037 (18)	0.298 ± 0.111 (18)	0.313 ± 0.176 (18)	0.256 ± 0.096 (16)	0.276 ± 0.077 (17)	0.286 ± 0.093 (17)	0.365 ± 0.334 (17)	0.318 ± 0.144 (17)
本剤2g群	0.160 ± 0.024 (15)	0.369 ± 0.129 (15)	0.428 ± 0.194 (15)	0.380 ± 0.173 (15)	0.384 ± 0.124 (14)	0.379 ± 0.150 (15)	0.359 ± 0.111 (15)	0.415 ± 0.179 (15)

単位: µg/mL、平均値±標準偏差 (評価例数)

a) プラセボ-本剤1g群及びプラセボ-本剤2g群の投与24週目まではプラセボ投与の結果

6.2.2.5 国内第III相試験① (CTD 5.3.5.1-1: シアル酸-3 試験)

日本人 DMRV 患者 (薬物動態評価例数: 19例 (プラセボ群4例、本剤群15例)) を対象に、プラセボ又は本剤1回2gを1日3回食後に経口投与したとき (用法・用量は7.3.1 参照) の血清中遊離アセノイラミン酸のトラフ濃度は表16のとおりであった。

表16 プラセボ又は本剤投与時の血清中遊離アセノイラミン酸のトラフ濃度

投与群	評価例数	ベースライン	8週目	16週目	24週目	32週目	40週目	48週目
プラセボ群	4	0.149 ± 0.029	0.150 ± 0.041	0.174 ± 0.040	0.149 ± 0.034	0.146 ± 0.033	0.145 ± 0.023	0.147 ± 0.031
本剤群	15	0.150 ± 0.058	0.423 ± 0.154	0.529 ± 0.194	0.397 ± 0.163	0.450 ± 0.199	0.465 ± 0.144	0.543 ± 0.425

単位: µg/mL、平均値±標準偏差

6.2.2.6 国内第Ⅲ相試験②及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: NPC-09-1 試験及び参考 CTD 5.3.5.1-4: CL301 試験)

日本人及び外国人の DMRV 患者を対象に、本剤 1 回 2g を 1 日 3 回食後に反復経口投与したときの投与 48 週目における血清中遊離アセノイラミン酸のトラフ濃度は表 17 のとおりであった。

表 17 国内第Ⅲ相試験②及び海外第Ⅲ相試験における本剤投与 48 週目の血清中遊離アセノイラミン酸濃度

試験名	対象	ベースライン時	投与 48 週目
国内第Ⅲ相試験②	日本人	0.096 ± 0.018 (10)	0.210 ± 0.051 (9)
海外第Ⅲ相試験	外国人	0.160 ± 0.032 (45)	0.300 ± 0.131 (42)

単位：µg/mL、平均値±標準偏差（評価例数）

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態について

申請者は、DMRV 患者における本剤の薬物動態について、以下のように説明した。

DMRV 患者においては、アセノイラミン酸等のシアル酸の生合成が低下し、筋組織中のシアル酸含量が低下していることが報告されており (J Biol Chem. 2004; 279:11402-7)、DMRV 患者における本剤非投与時の平均血清中遊離アセノイラミン酸濃度 (0.135 µg/mL¹²) は、健康成人における平均血清中遊離アセノイラミン酸濃度 (0.203 µg/mL¹³) と比較して低い傾向であった。一方、DMRV 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (シアル酸-3 試験及び NPC-09-1 試験) において、本剤 2g を 1 日 3 回反復経口投与した結果、血清中遊離アセノイラミン酸濃度のトラフ値は、本剤投与前と比較して 2~3 倍程度上昇し、健康成人における血清中平均遊離アセノイラミン酸濃度と比較して高値又は同程度となることが示された。以上より、DMRV 患者において不足しているシアル酸が、本剤 2g を 1 日 3 回経口投与することにより補充されていると考える。

また、海外第Ⅰ相試験 (CL101 試験) で 500 mg 徐放錠を用いた 6000 mg 投与群では、空腹時投与時と比較して食後投与時で血清中平均遊離アセノイラミン酸濃度において、 t_{max} が遅延し、AUC が上昇することが示された (6.1.1 参照)。当該結果を踏まえ、本剤を食後に経口投与することで、空腹時投与よりも持続的にシアル酸が補充できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅰ相試験② (シアル酸-2 試験) において本剤投与後に尿中遊離アセノイラミン酸濃度の増加が認められたこと、国内外の臨床試験において、DMRV 患者に対して本剤 2g を 1 日 3 回食後に経口投与したとき、血清中遊離アセノイラミン酸濃度が上昇したことから、本剤を経口投与することで本薬が吸収されることが確認された。以上の結果から、DMRV 患者において不足している筋組織中のシアル酸を本剤投与により補充するという本剤の開発コンセプトに沿った結果は確認できたものと判断する。

6.R.2 本剤の QT/QTc 間隔延長作用について

本剤が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した試験は実施されていない。機構は、本剤が QT/QTc 間隔に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

12) 国内第Ⅰ相試験② (シアル酸-2 試験) の被験者 6 例における初回投与前 30 分以内に測定した血清中遊離アセノイラミン酸濃度の平均値

13) 海外第Ⅰ相試験 (CL101 試験) において、健康成人 (47 例) における本剤非投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度が測定された。

非臨床安全性薬理試験において、イヌを用いた本薬の血圧、心拍、心電図に対する影響の検討及びhERG試験から、本薬の心血管系のリスクは認められなかった(3.2参照)。

国内第Ⅲ相試験①(シアル酸-3試験)及び国内長期投与試験(シアル酸-4試験)においてQT/QTc間隔の延長作用について評価した結果、国内第Ⅲ相試験①において、QTcFが450msを超えた被験者が2例、QTcFのベースラインからの変化量が30msを超えた被験者が1例に認められ、国内長期投与試験において、QTcFのベースラインからの変化量が30msを超えた被験者が1例に認められたものの、いずれの症例も一時的な変動であった。

また、当該国内臨床試験から得られたデータを用いて、血清中遊離アセノイラミン酸濃度とQTcFとの関係を検討した結果、明らかな関係性は認められなかった(相関係数:0.187)。また、国内長期投与試験を含む国内第Ⅲ相試験(シアル酸-3試験、NPC-09-1試験及びシアル酸-4試験)及び海外第Ⅲ相試験(CL301試験)での本剤投与例において、QT間隔延長関連の有害事象は認められなかった。

以上より、本剤のQT/QTc間隔の延長、催不整脈リスクは低いと判断した。

機構は、提示された試験成績からは、本剤の臨床用量投与時の催不整脈リスクについて大きな懸念は認められていないと判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表18に示す臨床試験の成績が提出された。

表18 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	被験者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	シアル酸-1試験 5.3.3.2-1	I	DMRV患者	6	第1段階: 本薬即放錠800mgを単回又は1日3回経口投与 第2段階: 本薬即放錠800mgを1日3回5日間反復経口投与	安全性 薬物動態
	国内	シアル酸-2試験 5.3.3.2-2	I	DMRV患者	6	第1段階: 本剤2gを単回又は1日3回経口投与 第2段階: 本剤2gを1日3回7日間反復経口投与	安全性 薬物動態
	国内	シアル酸-3試験 5.3.5.1-1	III	DMRV患者	20	プラセボ又は本剤2gを1日3回経口投与	有効性 安全性
	国内	NPC-09-1試験 5.3.5.1-2	III	DMRV患者	14	プラセボ又は本剤2gを1日3回経口投与	有効性 安全性
	国内	シアル酸-4試験 5.3.5.2-1	III	DMRV患者	19	本剤2gを1日3回経口投与	有効性 安全性
参考	海外	CL101試験 5.3.3.2-3	I	DMRV患者	26	単回投与パート: 本剤650、1950、2925、4875又は6000mgを単回経口投与 反復投与パート: 本剤650、975、1625又は2000mgを1日3回7日間反復経口投与	安全性 薬物動態
	海外	CL201試験 5.3.5.1-3	II	DMRV患者	47	プラセボ又は本剤1若しくは2gを1日3回経口投与	有効性 安全性
	海外	CL301試験 5.3.5.1-4	III	DMRV患者	89	プラセボ又は本剤2gを1日3回経口投与	有効性 安全性

なお、以下では主な試験成績を記載する。

7.1 第I相試験

7.1.1 国内第I相試験②(CTD 5.3.3.2-2: シアル酸-2試験<2013年9月~2015年1月>)

GNE遺伝子変異を有する日本人DMRV患者(目標症例数: 第1段階6例、第2段階3例)を対象に、本剤の安全性等を検討するため、2段階から構成される試験が実施された。第1段階では、被験者登録順に最初の3例に本剤2gを空腹時に単回経口投与することとされ、次の3例は本剤1回2gを1日3

回経口投与することとされ、投与間隔は6～8時間とされた。第2段階では、第1段階に登録された被験者を対象に本剤2gを1日3回で7日間反復経口投与することとされ、投与間隔は6～8時間とされた。

治験薬が投与されたのべ9例（第1段階6例、第2段階3例）全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有害事象は、第1段階の単回投与時1/3例、3回投与時2/3例、第2段階の2/3例に認められた。死亡を含む重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。2例以上に認められた有害事象は、血中トリグリセリド増加（第1段階の単回投与時0例、3回投与時2例、第2段階の反復投与時1例）であった。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 海外第Ⅱ相試験（参考CTD 5.3.5.1-3: CL201 試験<2012年6月～2013年10月>）

18歳以上65歳以下のGNE遺伝子変異を有する外国人DMRV患者（目標症例数45例¹⁴⁾（登録時に6分間歩行で200m以上歩行できる被験者が60%以上））を対象に、本剤の安全性、有効性等を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国及びイスラエルで実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時の筋力計による肘屈筋及び膝伸筋の筋力に再現性があり¹⁵⁾、20m以上歩行できる（装具及び補助具の使用可）患者とされた。

本試験は、スクリーニング期（最長4週間）、プラセボ対照期（24週間）、治療継続期（24週間）及び後観察期（4週間）で構成された。

用法・用量は、プラセボ対照期ではプラセボ又は本剤1若しくは2gを1日3回食後に経口投与、治療継続期では本剤1又は2gを1日3回食後に経口投与とされ、投与間隔は約8時間が望ましいとされた。なお、プラセボ対照期で、本剤1g群又は本剤2g群に割り付けられた被験者は、治療継続期も同じ用量を継続することとされ、プラセボ群に割り付けられた被験者は、治療継続期移行時に無作為に本剤1g群又は本剤2g群に割り付けられることとされた。

プラセボ対照期で無作為化¹⁶⁾された47例（プラセボ群14例、本剤1g群18例、本剤2g群15例）及び治療継続期に移行した46例（プラセボー本剤1g群5例、プラセボー本剤2g群9例、本剤1g群17例、本剤2g群15例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、プラセボ対照期の本剤1g群1例に認められ、その理由は有害事象であった。

主な有効性評価項目である投与24週目（プラセボ対照期）における上肢筋力合計点数¹⁷⁾¹⁸⁾又は下肢筋力合計点数¹⁹⁾のベースラインからの変化量は表19のとおりであり、治療継続期に移行した症例での投与48週目（治療継続期）までの上肢筋力合計点数又は下肢筋力合計点数のベースラインからの変化量は表20のとおりであった。

14) 本剤の薬物動態評価を実施するために必要な例数として、各群15例を設定した。

15) 被験者の片側2回の筋力測定値の相違が、肘伸筋及び膝伸筋いずれも15%未満。

16) 6分間歩行で200m以上歩行できる被験者と歩行できない被験者を層別した上で無作為化が実施された。

17) 握力、肩外転筋、肘屈筋及び肘伸筋の筋力を筋力計で左右とも測定し、各筋群（4筋群）の両側の筋力の平均値（kg）を合計して算出した点数。

18) 握力は2kg単位で読み取ることとされた。

19) 股関節外転筋、股関節内転筋、股関節屈筋、股関節伸筋及び膝屈筋の筋力を筋力計で左右とも測定し、各筋群（5筋群）の両側の筋力の平均値（kg）を合計して算出した点数。

表 19 治験薬投与 24 週目の上肢筋力合計点数又は下肢筋力合計点数のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	投与群	ベースライン	投与 24 週目	変化量 ^{a) b)}	変化量の群間差 ^{a) c)}
上肢筋力 合計点数	プラセボ群	35.92 ± 15.42 (14)	33.17 ± 15.62 (13)	-1.66 ± 0.85	
	本剤 1 g 群	37.86 ± 17.03 (18)	35.76 ± 17.81 (17)	-1.07 ± 0.86	0.59 [-1.74, 2.92]
	本剤 2 g 群	48.51 ± 31.58 (15)	49.66 ± 34.55 (15)	0.67 ± 0.75	2.33 [0.11, 4.55]
下肢筋力 合計点数	プラセボ群	34.68 ± 23.52 (14)	35.23 ± 25.78 (14)	0.79 ± 1.45	
	本剤 1 g 群	29.44 ± 18.28 (17)	29.26 ± 19.81 (16)	2.30 ± 1.23	1.52 [-2.34, 5.38]
	本剤 2 g 群	45.69 ± 31.29 (15)	49.18 ± 37.94 (15)	1.85 ± 1.74	1.06 [-3.04, 5.17]

単位：kg、平均値±標準偏差（評価例数）

- a) ベースラインからの変化量を従属変数とし、投与群、時点（投与 6、12、18 及び 24 週）、投与群と時点の交互作用項を固定効果とし、ベースライン値、年齢、性を共変量とする複合対称性共分散構造の Generalized estimating equation（GEE）モデルより算出。
- b) 最小二乗平均値±標準誤差
- c) 最小二乗平均値のプラセボ群との群間差 [95%信頼区間]

表 20 治験薬投与 48 週目までの上肢筋力合計点数又は下肢筋力合計点数のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	投与群	ベースライン	ベースラインからの変化量	
			投与 24 週目 ^{a)}	投与 48 週目
上肢筋力 合計点数	プラセボ-本剤 1 g 群	36.39 ± 15.94 (5)	-4.04 ± 3.39 (5)	-4.71 ± 2.70 (5)
	プラセボ-本剤 2 g 群	35.66 ± 16.10 (9)	-0.64 ± 2.21 (8)	-0.15 ± 1.95 (7)
	本剤 1 g 群	37.86 ± 17.03 (18)	-1.14 ± 3.53 (17)	-2.52 ± 5.56 (17)
	本剤 2 g 群	48.51 ± 31.58 (15)	1.15 ± 4.15 (15)	0.89 ± 6.14 (15)
下肢筋力 合計点数	プラセボ-本剤 1 g 群	33.17 ± 20.51 (5)	-2.63 ± 3.13 (5)	-2.42 ± 4.14 (5)
	プラセボ-本剤 2 g 群	35.52 ± 26.20 (9)	2.31 ± 5.87 (9)	0.72 ± 8.48 (9)
	本剤 1 g 群	29.44 ± 18.28 (17)	1.29 ± 4.86 (16)	0.65 ± 5.18 (16)
	本剤 2 g 群	45.69 ± 31.29 (15)	3.49 ± 9.46 (15)	2.44 ± 10.21 (15)

単位：kg、平均値±標準偏差（評価例数）

- a) プラセボ-本剤 1 g 群及びプラセボ-本剤 2 g 群の投与 24 週目はプラセボ投与の結果

安全性について、投与 24 週目（プラセボ対照期）又は投与 48 週目（治療継続期）までのすべての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は、表 21 のとおりであった。

表 21 すべての有害事象及びいずれかの群で2例以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	投与 24 週まで（プラセボ対照期）			投与 48 週まで（治療継続期） ^{a)}			
	プラセボ群	本剤 1g 群	本剤 2g 群	プラセボ- 本剤 1g 群	プラセボ- 本剤 2g 群	本剤 1g 群	本剤 2g 群
評価例数	14	18	15	5	9	18	15
すべての有害事象	13 (92.9)	18 (100)	15 (100)	5 (100)	9 (100)	18 (100)	15 (100)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象							
処置による疼痛	4 (28.6)	8 (44.4)	6 (40.0)	3 (60.0)	5 (55.6)	13 (72.2)	13 (86.7)
頭痛	5 (35.7)	4 (22.2)	5 (33.3)	3 (60.0)	5 (55.6)	5 (27.8)	6 (40.0)
下痢	0	6 (33.3)	4 (26.7)	0	0	6 (33.3)	5 (33.3)
筋肉痛	2 (14.3)	1 (5.6)	4 (26.7)	2 (40.0)	1 (11.1)	2 (11.1)	5 (33.3)
疲労	2 (14.3)	3 (16.7)	3 (20.0)	3 (60.0)	2 (22.2)	6 (33.3)	5 (33.3)
腹痛	1 (7.1)	3 (16.7)	3 (20.0)	0	1 (11.1)	3 (16.7)	4 (26.7)
四肢痛	4 (28.6)	2 (11.1)	3 (20.0)	3 (60.0)	1 (11.1)	2 (11.1)	3 (20.0)
鼻閉	2 (14.3)	2 (11.1)	3 (20.0)	1 (20.0)	1 (11.1)	3 (16.7)	5 (33.3)
放屁	2 (14.3)	2 (11.1)	3 (20.0)	1 (20.0)	1 (11.1)	3 (16.7)	4 (26.7)
挫傷	2 (14.3)	2 (11.1)	3 (20.0)	0	2 (22.2)	3 (16.7)	3 (20.0)
関節痛	4 (28.6)	7 (38.9)	2 (13.3)	3 (60.0)	1 (11.1)	7 (38.9)	6 (40.0)
背部痛	4 (28.6)	5 (27.8)	2 (13.3)	2 (40.0)	3 (33.3)	7 (38.9)	4 (26.7)
インフルエンザ様疾患	3 (21.4)	2 (11.1)	2 (13.3)	2 (40.0)	1 (11.1)	3 (16.7)	4 (26.7)
転倒	2 (14.3)	2 (11.1)	2 (13.3)	1 (20.0)	1 (11.1)	3 (16.7)	2 (13.3)
上気道感染	1 (7.1)	2 (11.1)	2 (13.3)	1 (20.0)	0	2 (11.1)	2 (13.3)
錯感覚	1 (7.1)	0	2 (13.3)	1 (20.0)	2 (22.2)	0	2 (13.3)
咽頭炎	1 (7.1)	0	2 (13.3)	0	2 (22.2)	2 (11.1)	2 (13.3)
腹部膨満	0	0	2 (13.3)	0	0	0	2 (13.3)
肉離れ	0	0	2 (13.3)	0	0	0	2 (13.3)
耳垢栓塞	0	0	2 (13.3)	0	0	0	2 (13.3)
浮動性めまい	1 (7.1)	4 (22.2)	1 (6.7)	1 (20.0)	0	4 (22.2)	1 (6.7)
筋骨格痛	3 (21.4)	2 (11.1)	1 (6.7)	1 (20.0)	2 (22.2)	4 (22.2)	3 (20.0)
消化不良	2 (14.3)	2 (11.1)	1 (6.7)	3 (20.0)	0	4 (22.2)	1 (6.7)
肝機能検査異常	0	2 (11.1)	1 (6.7)	0	0	2 (11.1)	2 (13.3)
鼻咽頭炎	4 (28.6)	1 (5.6)	1 (6.7)	2 (40.0)	3 (33.3)	4 (22.2)	1 (6.7)
悪心	2 (14.3)	1 (5.6)	1 (6.7)	1 (20.0)	1 (11.1)	3 (16.7)	2 (13.3)
嘔吐	0	1 (5.6)	1 (6.7)	0	0	2 (11.1)	2 (13.3)
末梢性浮腫	1 (7.1)	1 (5.6)	1 (6.7)	1 (20.0)	1 (11.1)	1 (5.6)	2 (13.3)
疼痛	1 (7.1)	1 (5.6)	1 (6.7)	0	2 (22.2)	2 (11.1)	1 (6.7)
鼻漏	1 (7.1)	0	1 (6.7)	0	1 (11.1)	1 (5.6)	3 (20.0)
血種	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (5.6)	2 (13.3)
筋骨格硬直	0	0	1 (6.7)	0	0	0	2 (13.3)
筋力低下	0	3 (16.7)	0	0	0	3 (16.7)	0
発疹	1 (7.1)	2 (11.1)	0	1 (20.0)	0	3 (16.7)	2 (13.3)
感覚鈍麻	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (11.1)	1 (6.7)
腹部不快感	0	2 (11.1)	0	1 (20.0)	0	2 (11.1)	0
便秘	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (11.1)	0
上腹部痛	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (11.1)	1 (6.7)
処置後血種	0	1 (5.6)	0	1 (20.0)	0	2 (11.1)	0
口腔咽喉痛	3 (21.4)	1 (5.6)	0	3 (60.0)	2 (22.2)	1 (5.6)	2 (13.3)
鼠径部痛	2 (14.3)	1 (5.6)	0	1 (20.0)	1 (11.1)	1 (5.6)	0
うつ病	2 (14.3)	1 (5.6)	0	0	2 (22.2)	3 (16.7)	0
不眠症	2 (14.3)	1 (5.6)	0	2 (40.0)	0	1 (5.6)	0
不安	1 (7.1)	0	0	0	1 (11.1)	3 (16.7)	2 (13.3)
異常感覚	1 (7.1)	0	0	0	2 (22.2)	2 (11.1)	1 (6.7)
尿路感染	0	0	0	0	1 (11.1)	2 (11.1)	0
歯痛	1 (7.1)	0	0	0	2 (22.2)	1 (5.6)	0
咳嗽	3 (21.4)	0	0	1 (20.0)	2 (22.2)	0	0
排尿困難	0	0	0	2 (40.0)	0	0	0

例数 (%)

a) 投与 24 週目までの有害事象を含む。

死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ対照期において、本剤 1g 群 1/18 例（肝酵素異常）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国内第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1-1: シアル酸-3 試験<2016年3月~2017年7月>)

20歳以上50歳以下のGNE遺伝子変異を有する日本人DMRV患者(目標症例数20例以上²⁰⁾(登録時に6分間歩行で杖や歩行器等の補助具を使用せずに²¹⁾200m以上歩行可能な被験者は15例以上²²⁾): プラセボ群4例、本剤群16例)を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時の筋力計による肘伸筋の筋力に再現性がある²³⁾患者とされた。

本試験は、スクリーニング期(最長4週間)、治療期(48週間)及び後観察期(4週間²⁴⁾)で構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤2gを1日3回食後に経口投与とされ、投与間隔は約8時間が望ましいとされた。

無作為化²⁵⁾された20例(プラセボ群4例、本剤群16例)全例が安全性解析対象集団とされた。また、治験薬投与後の有効性評価データが得られなかった本剤群1例を除く19例(プラセボ群4例、本剤群15例)がFASとされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は、本剤群1例であり、その理由は妊娠であった。

主要評価項目である治験薬投与48週目の上肢筋力合計点数¹⁷⁾¹⁸⁾のベースラインからの変化量は、表22のとおりであった。

表22 治験薬投与48週目の上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	評価例数	ベースライン	投与48週目	変化量 ^{a) b)}	変化量の群間差 ^{b)} [95%信頼区間]
プラセボ群	4	46.04 ± 22.75	40.96 ± 20.70	-6.18 ± 2.92	4.78 [-0.31, 9.87]
本剤群	15	31.50 ± 14.56	31.41 ± 15.22	-1.40 ± 2.11	

単位: kg、平均値±標準偏差

筋力合計点数算出にあたって、片側の筋力が欠測の場合は、反対側の測定値で補完することとされた。

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 48週目又はそれ以前の最終評価時点までの変化量を応答変数とし、ベースライン値を共変量とし、投与群、性、6分間歩行試験(200m未満、200m以上)を説明変数とした共分散分析

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で2例以上に認められた有害事象の発現状況は、表23のとおりであった。

20) 実施可能性の観点から設定された。

21) 足首装具は使用可とされた。

22) 登録時に6分間歩行で200m以上歩行可能な被験者はいずれかの性が60%を超えないように登録された。

23) 被験者の利き手の2回の筋力測定値の相違が15%未満。

24) 国内長期投与試験(CTD 5.3.5.2-1: シアル酸-4 試験)に移行する場合は、後観察期は実施しないこととされた。

25) 6分間歩行で200m以上歩行できる被験者とそれ以外の被験者を層別した上で、プラセボ群と本剤群の割付比は1:4で無作為化された。

表 23 すべての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤群
評価例数	4	16
すべての有害事象	3 (75.0)	14 (87.5)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象		
ウイルス性上気道感染	1 (25.0)	7 (43.8)
転倒	1 (25.0)	4 (25.0)
挫傷	0	4 (25.0)
頭痛	0	3 (18.8)
四肢痛	0	2 (12.5)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (12.5)
口角口唇炎	0	2 (12.5)
インフルエンザ	0	2 (12.5)
外耳炎	0	2 (12.5)
擦過傷	0	2 (12.5)

例数 (%)

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群 1/16 例（胎児死亡）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国内第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1-2: NPC-09-1 試験<2021 年 2 月～2022 年 3 月>）

20 歳以上 50 歳以下の *GNE* 遺伝子変異を有する日本人 DMRV 患者（目標症例数 10 例²⁶⁾：プラセボ 3 例、本剤群 7 例）を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時の筋力計による肘伸筋の筋力に再現性があり²⁷⁾、GNEM-FAS²⁸⁾の上肢部分の点数²⁹⁾が 24 点以上かつ罹病期間が 5 年以上 15 年以下で、過去数年の徒手筋力検査の結果や握力の測定値から上肢筋力低下が確認できた患者、又は実施済みの国内第Ⅲ相試験①（シアル酸-3 試験）又は国内長期投与試験（シアル酸-4 試験）に参加していた場合には治験終了後の治験薬非投与時の上肢筋力合計点数の低下を確認できた患者とされた。

本試験は、スクリーニング期（最長 4 週間）、治療期（48 週間）及び後観察期（4 週間）で構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 2 g を 1 日 3 回食後に経口投与とされ、投与間隔は約 8 時間が望ましいとされた。

無作為化された 14 例（プラセボ群 4 例、本剤群 10 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

主要評価項目である治験薬投与 48 週目の上肢筋力合計点数¹⁷⁾³⁰⁾のベースラインからの変化量は、表 24 のとおりであった。

26) 実施可能性の観点から設定された。また、国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験）及び国内長期投与試験（シアル酸-4 試験）に参加していない新規被験者として 5 例以上を確保することとし、当該新規被験者のうち 1 又は 2 例をプラセボ群に割り付ける計画とされた。

27) 被験者の利き手の 2 回の筋力測定値の相違が 15% 未満。

28) GNEM-FAS は、*GNE* ミオパチー（DMRV）の筋力の機能の変化の評価尺度（*J Comp Eff. Res* 2018; 7: 381-395）。動作部分 10 項目（下肢機能の評価に相当、項目 1～10 の合計 40 点）、上肢部分 8 項目（項目 11～18 の合計 32 点）及び自己管理部分 7 項目（項目 19～25 の合計 28 点）から構成され、合計 100 点で評価される。

29) GNEM-FAS 上肢部分 8 項目（項目 11：握りこぶしをつくる、項目 12：鉛筆又はペンで書く、項目 13：手を口へ、項目 14：食品を道具で切る、項目 15：物を運ぶ、項目 16：ドアを開ける、項目 17：飲料ボトルを開ける、項目 18：頭上に物を持ち上げる）を 0～4 点（0：実施できない又は最大限の人の支援が必要、1：少しから中程度の人の支援が必要、2：補助用具及び／又は外部支援要、3：ゆっくり／多少困難、装具使用可、外部支援不要、4：制限なし、代償行為なし、装具なし）で評価（合計 32 点）。

30) 本試験で使用していた握力計は 4 kg 以下は参考値とされており、試験実施中に実施医療機関によって 4 kg 以下の値の取扱いが異なることが判明したため、投与 12 週以前の 4 kg 以下の値は、主解析では 0 kg と取扱う規定とした。なお、投与 12 週以前に握力が測定され、各実施医療機関において入力された握力の測定値をそのまま用いた結果と主解析の結果は同様であったため、当該規定の変更に伴い有効性の評価への影響は認められないと申請者は説明している。

表 24 治験薬投与 48 週目の上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	評価例数	ベースライン ^{a)}	投与 48 週目	変化量 ^{b)c)}	変化量の群間差 ^{d)} [95%信頼区間]
プラセボ群	4	26.55 ± 8.74	23.93 ± 8.23	-2.63 ± 1.73	2.51 [-1.72, 6.74]
本剤群	10	32.77 ± 12.37	32.66 ± 12.72	-0.12 ± 1.09	

単位：kg、平均値±標準偏差

筋力合計点数算出にあたって、片側の筋力が欠測の場合は、反対側の測定値で補完することとされた。

a) 握力は 2 kg 単位とされていたにもかかわらず、ベースライン時の左側握力が奇数値であった 2 例は、平均値ではなく右側の値が用いられた。

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) ベースラインからの変化量を目的変数、時点（投与 12、24、36 及び 48 週）、投与群、時点と投与群の交互作用を固定効果とし、被験者を変数効果とした線形混合効果モデルより算出。被験者内効果の分散共分散行列には Variance Components を用いた。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は、表 25 のとおりであった。

表 25 すべての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群	本剤群
評価例数	4	10
すべての有害事象	4 (100)	9 (90.0)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象		
免疫反応	1 (25.0)	3 (30.0)
発熱	2 (50.0)	2 (20.0)
上咽頭炎	2 (50.0)	2 (20.0)
下痢	1 (25.0)	2 (20.0)
ドライアイ	0	2 (20.0)
胃食道逆流性疾患	0	2 (20.0)

例数 (%)

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 1/4 例（甲状腺乳頭癌）及び本剤群 1/10 例（COVID-19）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.3 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1: シアル酸-4 試験<2017年3月~2019年1月>)

国内第Ⅲ相試験① (シアル酸-3 試験) を完了した被験者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性、有効性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、治療期 (72 週間) 及び後観察期 (4 週間) で構成された。

用法・用量は、本剤 1 回 2 g を 1 日 3 回食後に経口投与とされ、投与間隔は約 8 時間が望ましいとされた。

国内第Ⅲ相試験① (シアル酸-3 試験) を完了した 19 例 (プラセボ群 4 例、本剤群 15 例) が登録され、全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 1 例であり、その理由は被験者からの中止申し入れであった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与 72 週目における上肢筋力合計点数¹⁷⁾¹⁸⁾の国内第Ⅲ相試験①のベースラインからの変化量は、表 26 のとおりであった。

表 26 国内長期投与試験の最終評価時点における上肢筋力合計点数の
国内第Ⅲ相試験①のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団、LOCF）

国内第Ⅲ相試験 ①時の投与群	国内長期投与試験					投与 72 週目 における変化量 ^{b)}
	国内第Ⅲ相試験① ベースライン	ベースライン	投与 24 週目	投与 48 週目	投与 72 週目 ^{a)}	
プラセボ群	46.04 ± 22.75 (4)	40.71 ± 20.69 (4)	38.94 ± 21.22 (4)	36.69 ± 20.93 (4)	37.94 ± 20.94 (4)	-8.10 ± 6.38
本剤群	31.50 ± 14.56 (15)	31.41 ± 15.22 (15)	29.82 ± 13.70 (15)	28.63 ± 14.52 (14)	27.30 ± 12.95 (14)	-3.48 ± 4.90

単位：kg、平均値±標準偏差（評価例数）

筋力合計点数算出にあたって、片側の筋力が欠測の場合は、反対側の測定値で補完することとされた。

a) 国内第Ⅲ相試験①時から治験薬投与 120 週目

b) 国内第Ⅲ相試験①のベースラインから長期投与試験の治療期 72 週目又はそれ以前の最終評価時点までの変化量

安全性について、有害事象の発現割合は、78.9%（15/19 例）であり、2 例以上に認められた有害事象の発現状況は、表 27 のとおりであった。

表 27 2 例以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

評価例数	19
ウイルス性上気道感染	7 (36.8)
転倒	6 (31.6)
挫傷	4 (21.1)
頭痛	2 (10.5)
感覚鈍麻	2 (10.5)
軟便	2 (10.5)
関節痛	2 (10.5)
末梢性浮腫	2 (10.5)

例数 (%)

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群 1/19 例（大腸ポリープ切除）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4 海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-4: CL301 試験<2015 年 5 月～2017 年 6 月>）

18 歳以上 55 歳以下の *GNE* 遺伝子変異を有する外国人 DMRV 患者（目標症例数 80 例³¹⁾：プラセボ群 40 例、本剤群 40 例³²⁾）を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 7 カ国³³⁾で実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時の筋力計による肘屈筋の筋力に再現性があり³⁴⁾、杖や歩行器等の補助具を使用せずに²⁾6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行できる 18 歳以上 55 歳以下の *GNE* 遺伝子変異が確認されている DMRV 患者とされた。

本試験は、スクリーニング期（最長 4 週間）、治療期（48 週間）及び後観察期（4 週間³⁵⁾）で構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 2 g を 1 日 3 回食後に経口投与とされ、投与間隔は約 8 時間が望ましいとされた。

無作為化された 89 例（プラセボ群 44 例、本剤群 45 例）全例が安全性解析対象集団とされた。また、治験薬投与開始前の来院以降に未来院のため治験を中止したプラセボ群 1 例を除く 88 例（プラセボ群 43 例、本剤群 45 例）が有効性解析対象集団とされた。無作為化症例のうち中止例は 2 例（プラセボ群 1 例、本剤群 1 例）であり、その理由は、来院なし（プラセボ群）及び服薬状況不良（本剤群）であった。

31) 海外第Ⅱ相試験の結果を踏まえて、主要評価項目である上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量の群間差を約 5 kg、標準偏差 6 kg、t 検定（有意水準両側 5%）にて 90%の検出力を仮定した場合、約 80 例の被験者を無作為化する必要があると算出された。

32) 性別により層別し無作為化を実施することとされ、どちらかの性が 60%を超えないように登録された。

33) 米国、イタリア、フランス、カナダ、英国、ブルガリア及びイスラエル

34) 被験者の利き手の 2 回の筋力測定値の相違が 15%未満。

35) 海外長期投与試験（参考 CTD 5.3.5.2-4: CL302 試験）に移行する場合は、原則として後観察期は実施しないこととされた。

主要評価項目である治験薬投与 48 週目の上肢筋力合計点数¹⁷⁾¹⁸⁾のベースラインからの変化量は、表 28 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 28 治験薬投与 48 週目の上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

投与群	ベースライン	投与 48 週目	ベースラインから の変化量 ^{a) b)}	変化量の群間差 ^{b)} [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	56.31 ± 29.29 (43)	53.03 ± 28.75 (43)	-2.99 ± 0.87	0.74 [-1.61, 3.09]	0.5387
本剤群	55.99 ± 26.95 (45)	53.54 ± 29.09 (44)	-2.25 ± 0.77		

単位：kg、平均値±標準偏差（評価例数）

筋力合計点数算出にあたって、重度の筋力低下のために筋力を測定不能であった場合は 0 を補完、その他の理由（疼痛、損傷、拘縮等）のために、両側の筋力を測定不能であった場合は補完せず、片側の筋力のみ測定不能であった場合は反対側の測定値で補完することとされた。

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) ベースラインからの変化量を従属変数とし、投与群、時点（投与 8、16、24、32、40 及び 48 週）、投与群と時点の交互作用を固定効果とし、ベースライン値、性、地域を共変量とする複合対称性共分散構造の Generalized estimating equation（GEE）モデルより算出。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 29 のとおりであった。

表 29 すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤群
評価例数	44	45
すべての有害事象	36 (81.8)	43 (95.6)
いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象		
上腹部痛	3 (6.8)	10 (22.2)
関節痛	5 (11.4)	9 (20.0)
下痢	6 (13.6)	8 (17.8)
転倒	7 (15.9)	7 (15.6)
頭痛	7 (15.9)	7 (15.6)
鼓腸	5 (11.4)	6 (13.3)
筋力低下	3 (6.8)	6 (13.3)
筋肉痛	1 (2.3)	6 (13.3)
背部痛	4 (9.1)	5 (11.1)
咳嗽	4 (9.1)	5 (11.1)
悪心	2 (4.5)	5 (11.1)
上気道感染	1 (2.3)	5 (11.1)
インフルエンザ様疾患	11 (25.0)	4 (8.9)
腹部膨満	4 (9.1)	4 (8.9)
疲労	4 (9.1)	4 (8.9)
四肢痛	3 (6.8)	4 (8.9)
ALT 増加	2 (4.5)	4 (8.9)
筋骨格痛	2 (4.5)	4 (8.9)
口腔咽頭痛	2 (4.5)	4 (8.9)
鼻閉	1 (2.3)	4 (8.9)
挫傷	0	4 (8.9)
浮動性めまい	1 (2.3)	3 (6.7)
味覚不全	0	3 (6.7)
排便回数増加	0	3 (6.7)
胃炎	0	3 (6.7)
味覚障害	0	3 (6.7)
無力症	3 (6.8)	2 (4.4)
インフルエンザ	4 (9.1)	1 (2.2)
疼痛	3 (6.8)	1 (2.2)
睡眠障害	4 (9.1)	0
坐骨神経痛	3 (6.8)	0
皮膚擦過傷	3 (6.8)	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 2.3%（1/44 例：流産（報告名：中絶））及び本剤群 4.4%（2/45 例：急性心筋梗塞、胃炎、各 1 例）に認められ、本剤群に認められた有

害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の試験計画の妥当性及び有効性の評価方針について

7.R.1.1 国内Ⅲ相試験の有効性評価項目について

機構は、国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験及び NPC-09-1 試験）の主要評価項目等の有効性評価項目の設定理由について説明するよう申請者に求めた。

まず、申請者は、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目及び副次評価項目に用いた指標について、以下のよう

に説明した。

DMRV は、主に遠位筋における筋組織の萎縮及び筋繊維の変性に伴う筋力低下が緩徐に進行する疾患であり、筋力低下の進行の程度には個人差が大きいことが知られている。また、DMRV では下肢筋力が上肢筋力よりも早期から障害を受け、下腿の筋力低下が進行すると歩行困難となるとともに、上肢は手指から筋力低下が認められ、次第に上肢全体の筋力が低下し、介助を要するようになる。以上の DMRV における筋力低下の経過及び希少性を考慮し、下肢筋力の低下の程度に関わらず患者が臨床試験に参加でき、かつ残存する筋力の低下の抑制効果が評価可能な指標として、上肢筋力に着目して本剤の有効性を評価することを検討した。上肢筋の測定部位については、DMRV 患者に対する本剤の有効性の評価方法を検討するために DMRV 患者を対象として実施された海外第Ⅰ相試験（参考 CTD 5.3.5.4-1: CL102 試験）³⁶⁾成績から、DMRV 患者で障害が強い筋力の一つである握力（前腕の筋肉群や手の内在筋群）に加えて、一般的に筋疾患で障害される近位筋である肩外転筋（三角筋）、肘屈筋（上腕二頭筋）及び肘伸筋（上腕三頭筋）のそれぞれについても筋力評価が可能であることが確認された。その上で、海外第Ⅱ相試験（CL201 試験）では、これら 4 つの筋力を合計した上肢筋力合計点数等が設定され、上肢筋力合計点数におけるベースラインからの変化量では、プラセボ群と比較して本剤群で有効性が示唆された（7.2.1 参照）。以上より、海外第Ⅲ相試験で主要評価項目の指標として上肢筋力合計点数が設定されたことも踏まえ、国内第Ⅲ相試験においても主要評価項目の指標として上肢筋力合計点数を設定することとした。また、国内第Ⅲ相試験の副次評価項目として、DMRV 患者の筋力の機能変化への影響を評価するために開発された GNEM-FAS²⁸⁾の上肢部分の点数²⁹⁾等を設定し、これらの有効性評価項目から、DMRV における筋力低下に対する本剤の有効性について評価することとした。

次に、申請者は、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目の評価時期を治験薬投与 48 週目としたことについて、以下のよう

に説明した。

海外第Ⅱ相試験において、有効性評価項目である投与 24 週目における上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して本剤 2 g 群において筋力低下の進行を抑制する傾向が示唆され、また、治験薬投与 48 週目における上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量は、本剤 1 g 群と比較して本剤 2 g 群においてより筋力低下の進行を抑制する傾向が示唆されたこと（7.2.1 参照）等を踏まえ、海外第Ⅲ相試験の主要評価項目の評価時期が治験薬投与 48 週目とされたことから、国内第Ⅲ相試験についても同様に主要評価項目の評価時期を治験薬投与 48 週目とした。

以上より、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目は、治験薬投与 48 週目の上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量とすることとした。

36) 海外第Ⅰ相試験（CL101 試験）に組み入れられた被験者 26 例のうち、12 例を対象に、筋力計による筋力測定（膝、股関節、上肢）、6 分間歩行試験、歩行速度試験、坐位立位変換試験等の評価が行われた。

機構は、以下のように考える。

DMRVにおける筋力低下の経過及び疾患の希少性を考慮して、下肢筋力の低下の程度に関わらず可能な限り多くの患者が臨床試験に参加でき、かつ残存する筋力の低下の抑制効果を評価可能な指標として国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験及び NPC-09-1 試験）の主要評価項目を選択するという方針は理解できる。また、海外第Ⅱ相試験（CL201 試験）の上肢筋力合計点数の経時推移を踏まえ、評価時期を治験薬投与 48 週目として、主要評価の変数を上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量と設定することは妥当と判断する。ただし、DMRV 患者の日常生活への影響に着目した評価指標も重要であることから、本剤の有効性について、主要評価項目として設定された上肢筋力合計点数に加え、副次評価項目として設定された GNEM-FAS の上肢部分の点数の結果も踏まえて評価する方針とする。

7.R.1.2 本剤の有効性の評価方針について

機構は、本邦における本剤の開発の経緯及び有効性の評価方針について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

First-in-human 試験である本薬の即放錠を用いた国内第Ⅰ相試験①（シアル酸-1 試験）が実施された後、海外の開発会社である米国 Ultragenyx 社により、本薬徐放錠である本剤を用いた海外第Ⅰ相試験（CL101 試験）が実施され、DMRV 患者において遊離アセノイラミン酸濃度の上昇が認められ（6.2.2.2 参照）、安全性に大きな懸念は認められなかったことから、海外第Ⅱ相試験（CL201 試験）が実施された。その結果、主な有効性評価項目である投与 24 週目の上肢筋力合計点数におけるベースラインからの変化量は、本剤 2g 群ではプラセボ群及び本剤 1g 群と比較して、筋力の低下を抑制する傾向が示されたこと（7.2.1 参照）等から、海外第Ⅲ相試験（CL301 試験）が計画された。

海外第Ⅱ相試験が実施された後に、本邦においても本薬徐放錠を用いた国内第Ⅰ相試験②（シアル酸-2 試験）が実施された結果、個体間及び個体内変動を考慮すると、国内外で薬物動態に大きな差異は認められなかったこと（6.2.2.2 及び 6.2.2.3 参照）等から、

。そのため、本邦での本剤の開発は国内臨床試験として実施することとしたが、DMRV 患者数は極めて限られており、実施可能性の観点から、国内第Ⅲ相試験①（シアル酸-3 試験）において、プラセボ群と本剤群の間で統計学的な仮説検定に基づく群間比較を実施することは困難であった。したがって、国内第Ⅲ相試験①の成績に加えて、同時期に実施された海外第Ⅲ相試験成績も考慮して、日本人 DMRV 患者に対する本剤の有効性を評価する開発計画とした。

その後得られた海外第Ⅲ相試験の結果、主要評価項目である治験薬投与 48 週目の上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量において、本剤群ではプラセボ群と比較して筋力の低下を抑制する傾向は示唆されたものの、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかったこと（7.3.4 参照）に加え、副次評価項目である治験薬投与 48 週目の GNEM-FAS の上肢部分の点数のベースラインからの変化量の点推定値ではプラセボ群と比較して本剤群において点数の低下を抑制する傾向は認められなかった。このため、国内第Ⅲ相試験②（NPC-09-1 試験）を追加実施し、本剤の有効性を確認する計画とした。なお、国内第Ⅲ相試験②においても先行実施した国内第Ⅲ相試験①と同様の理由によりプラセボ群と本剤群の間で統計学的な仮説検定は計画せず、実施可能性の観点から症例数を設定し、2 つの国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験及び NPC-09-1 試験）成績から、総合的に日本人 DMRV 患者に対する本剤の有効性を評価することとした。

機構は、海外第Ⅲ相試験において本剤の有効性に関する仮説が検証できなかった要因を踏まえた上で、2つの国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験及びNPC-09-1 試験）成績に基づき本剤の有効性を評価することの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験成績が得られた時点で実施済みであった海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅲ相試験①及び海外第Ⅲ相試験のベースライン時の被験者背景を比較した結果、海外第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験①は概ね同様であったものの、海外第Ⅲ相試験は、海外第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験①と比較して、罹病期間の中央値が短く、ベースライン時の上肢筋力合計点数の中央値が高いことに加え、罹病期間及びベースライン時の上肢筋力合計点数が幅広く分布していたことを踏まえると、上肢筋力低下の進行速度に関して、海外第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験①より、海外第Ⅲ相試験では個体間変動が大きかったことが推察された。また、海外第Ⅲ相試験に組み入れられた被験者において、試験期間中に筋力低下が一定程度進行すると想定される患者が選択されていなかった可能性を検討するために、事後的検討として、一定程度筋力が残存し試験期間中（48 週以内）に上肢筋力合計点数の低下が予測される、「ベースライン時の GNEM-FAS の上肢部分の点数が 30 点以上」かつ「罹病期間が 5 年以上 15 年以下」の部分集団の有効性を確認した結果、プラセボ群と比較して本剤群において上肢筋力低下の進行を抑制する傾向が示唆され、海外第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験①においても同様の傾向が認められた。そのため、海外第Ⅲ相試験では、7カ国から被験者が登録されたこと等で結果的に多様な被験者が組み入れられたことや、本剤の有効性評価に当たり適切な患者集団が選択されていなかったこと等により、本剤の有効性が示されなかった可能性があると考えた。以上に加え、GNEM-FAS の上肢部分の点数が 30 点以上の患者集団とした場合には組入れ可能な患者が限られることを考慮し、本剤の有効性を確認する目的で実施する国内第Ⅲ相試験②では、本剤の有効性がより適切に評価できるように「ベースライン時の GNEM-FAS の上肢部分の点数が 24 点以上」かつ「罹病期間が 5 年以上 15 年以下」の患者集団を組入れ対象とすることとした。

以上より、2つの国内第Ⅲ相試験成績に基づき、日本人 DMRV 患者に対する本剤の有効性を評価することは妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験（CL301 試験）では主要評価項目についてプラセボに対する本剤の優越性が検証されていない。当該要因について、国内外の臨床試験の限られた検討症例数に基づく考察には限界があるものの、海外第Ⅲ相試験には海外第Ⅱ相試験（CL201 試験）や国内第Ⅲ相試験①（シアル酸-3 試験）より幅広い背景の患者集団が組み入れられたこと等により本剤の有効性が示されなかった可能性があるとの申請者の説明は一定の理解はでき、実施可能性を考慮した上で、本剤の有効性をより適切に評価可能と想定した患者を組入れ可能な規定に変更して追加の臨床試験を実施し、本剤の有効性を確認する方針としたことは理解できる。全世界の DMRV の発症割合は 100 万人に 1 人であり、イスラエル等の中東地域や日本での発症頻度が他の地域よりも高いとの報告があり（J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86: 385-92）、DMRV は世界的に 1000～2000 人程度、本邦では 167～345 人（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）平成 21 年度分担研究報告書 遠位型ミオパチー各病型の本邦患者数の推計と DMRV 遺伝子診断）と推定される極めて希少な疾患である。また、国内外で DMRV に係る既承認薬はない。以上の点も考慮すると、統計学的な仮説検定は計画されていない試験ではあるものの、国内第Ⅲ

相試験（シアル酸-3 試験及び NPC-09-1 試験）の成績を中心に確認し、本剤の有効性を総合的に評価する方針とする。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験及び NPC-09-1 試験）では、主要評価項目である治験薬投与 48 週目の上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量について、点推定値に基づく群間比較を実施した結果、いずれの試験でもプラセボ群と比較して本剤群で上肢筋力低下の進行を抑制する傾向が認められた（表 22、表 24）。また、当該試験の各症例の上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量の推移は、図 1 及び図 2 のとおりであり、いずれの試験においても、プラセボ群では概ねベースラインから評価期間を通して維持又は悪化する傾向を示したのに対し、本剤群ではベースラインから評価期間を通して改善又は維持された被験者が一定数認められた。

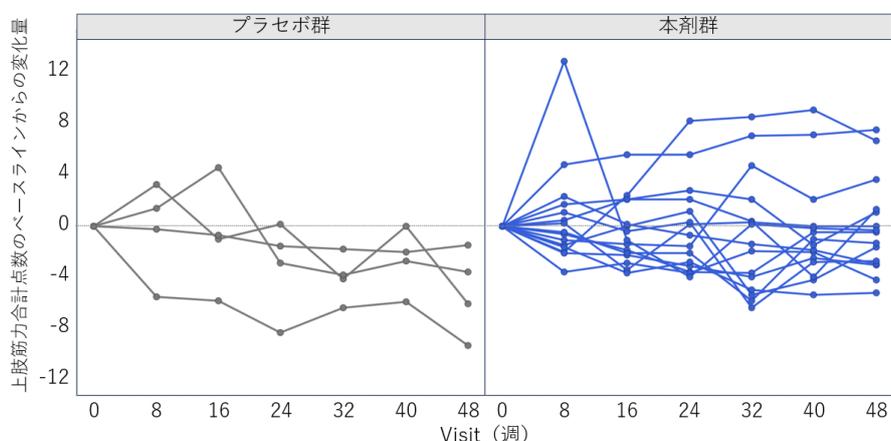


図 1 国内第Ⅲ相試験①における上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量の推移

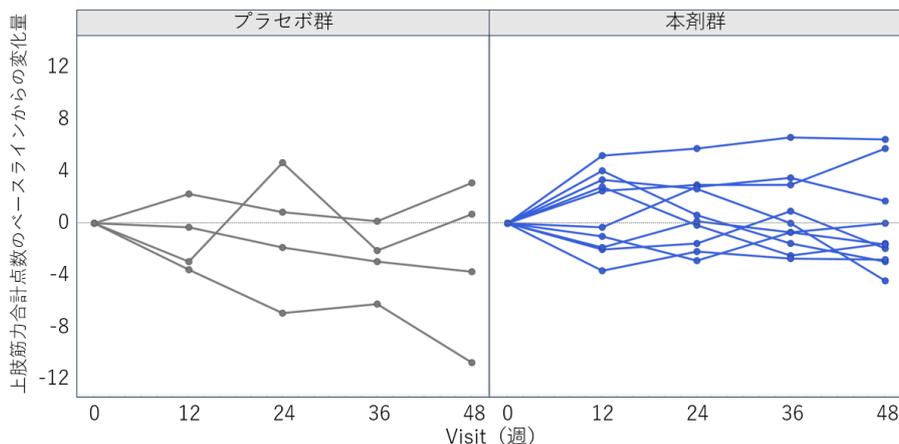


図 2 国内第Ⅲ相試験②における上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量の推移

さらに、国内第Ⅲ相試験における副次評価項目である治験薬投与 48 週目の GNEM-FAS²⁸⁾の上肢部分の点数²⁹⁾のベースラインからの変化量は、表 30 のとおりであり、いずれの試験においても、プラセボ群と比較して本剤群において点数の低下を抑制する傾向が認められた。

表 30 国内第Ⅲ相試験における GNEM-FAS の上肢部分点数のベースラインからの変化量

試験名	投与群	例数	ベースライン	投与 48 週目	変化量 [95%信頼区間]
国内第Ⅲ相試験①	プラセボ群	4	28.8 ± 5.3 31.0 (21, 32)	28.0 ± 6.7 31.0 (18, 32)	-0.8 ± 1.7 [-3.5, 2.0]
	本剤群	15	25.9 ± 7.1 29.0 (5, 32)	26.8 ± 5.6 29.0 (13, 32)	0.9 ± 2.8 [-0.7, 2.4]
国内第Ⅲ相試験②	プラセボ群	4	28.0 ± 2.2 27.5 (26, 31)	25.5 ± 2.4 24.5 (24, 29)	-2.5 ± 0.6 [-3.4, -1.6]
	本剤群	10	27.4 ± 2.8 26.5 (24, 32)	26.5 ± 3.7 27.0 (21, 32)	-0.9 ± 2.0 [-2.3, 0.5]

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）

以上の結果から、日本人 DMRV における筋力低下の進行の抑制に係る本剤の有効性には矛盾のない結果が認められていると考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験及び NPC-09-1 試験）の主要評価項目である治験薬投与 48 週目の上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量の点推定値に基づくと、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤群で筋力低下の進行を抑制する傾向が認められている。加えて、各症例の上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量の推移を確認した結果、本剤群では改善又は概ね維持する被験者が一定数認められており、治験薬投与 48 週目の GNEM-FAS の上肢部分の点数のベースラインからの変化量においてもプラセボ群と比較して本剤群で点数の低下を抑制する傾向が認められている。

以上の国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験及び NPC-09-1 試験）の結果から、DMRV における筋力低下の進行抑制に係る本剤の一定の有効性はあると判断する。

本剤の対象疾患である DMRV は希少かつ重篤な疾患であり、国内外において治療法が存在せず、DMRV に対する治療薬は医療上の必要性が高いこと等も踏まえると、国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験及び NPC-09-1 試験）における本剤の有効性の結果を以て、本邦の医療現場に本剤を提供する意義はあるものと判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された臨床試験成績に基づく 7.R.3.1 及び 7.R.3.2 における検討により、本剤投与時に肝機能障害に関連する有害事象が認められる可能性があることに留意する必要があるが、臨床試験で認められたその他の事象は本剤の臨床使用にあたって大きな問題となる可能性は低いと判断できること等を踏まえると、日本人 DMRV 患者における本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.R.3.1 臨床試験で認められた有害事象について

機構は、長期投与試験を含む国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験、NPC-09-1 試験、シアル酸-4 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CL301 試験）の成績から本剤投与時の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

プラセボ対照試験として実施された第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験、NPC-09-1 試験、CL301 試験）で認められた有害事象の発現状況（表 23、表 25、表 29）について、いずれの試験においても死亡は認められなかった。国内第Ⅲ相試験①（シアル酸-3 試験）で認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象について、本剤群で 1 例（胎児死亡）に認められたものの、本剤は被験者が妊娠 1 カ月時に 15 日間投与した後、中止されており、妊娠してから約 3 カ月は発育良好であったこと等から治験担当

医師において、治験薬との因果関係は低いと完全には否定できないと判断された³⁷⁾。海外第Ⅲ相試験で認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象について、本剤群で2例（急性胃炎、急性心筋梗塞各1例）に認められ、急性胃炎については、転帰は回復であった。急性心筋梗塞については、高血圧等の既往歴のある被験者において、本剤投与中に急性心筋梗塞が認められ、経皮的冠動脈インターベンションが実施され、回復しており、当該事象発現後も本剤投与は継続され、心筋梗塞の再発は認められなかったこと等から、治験担当医師において治験薬との因果関係は低いと完全には否定できないと判断された³⁸⁾。なお、国内第Ⅲ相試験②（NPC-09-1試験）において、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの試験においても認められなかった。

プラセボ対照試験として実施された第Ⅲ相試験で認められた有害事象において比較的発現割合が高かった胃腸障害に関連する有害事象である上腹部痛、下痢、鼓腸等について、プラセボ群と比較して本剤群に多く発現する傾向が認められたものの、多くの事象が軽度又は中等度であった。また、関節痛、転倒、筋力低下、筋肉痛等の事象も比較的多く認められたものの、DMRV患者において一般的に認められる事象であり、プラセボ群と比較して本剤群に多く発現する傾向は認められなかった。

本剤長期投与時の安全性について、国内長期投与試験の有害事象の発現状況（表27）において、有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤の国内外の臨床試験で認められた有害事象は、申請者の説明も踏まえると、本剤の臨床使用にあたって大きな問題となる可能性は低いものと判断する。ただし、海外の臨床試験で認められた有害事象において比較的発現割合が高かった肝機能障害に関連する有害事象について、7.R.3.2で引き続き検討する。

7.R.3.2 肝機能障害に関連する有害事象について

機構は、本剤の肝機能障害に関連する有害事象について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験①（シアル酸-3試験）において、本剤群で1例（肝機能異常）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかったものの、重症度は中等度であり、重篤な事象ではなく、治験薬投与継続中に転帰は回復した。国内第Ⅲ相試験②（NPC-09-1試験）において、本剤群で1例（肝機能異常）に認められたものの、重症度は軽度であり、重篤な事象ではなく、治験薬との因果関係は否定されている。海外第Ⅲ相試験（CL301試験）において、プラセボ群で3例（ALT上昇2例、肝機能検査値上昇1例）、本剤群で4例（ALT上昇4例）に認められ、本剤群で認められた事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、重篤な事象ではなく、治験薬投与継続中に回復した。

37) 30代の女性に対し、治験参加時のスクリーニング検査及び治験薬投与前検査において尿妊娠検査陰性であったため、治験薬投与が開始されたが、月経周期遅延を理由に被験者の判断で治験薬投与15日目に治験薬の投与が中止され、治験薬投与16日目に妊娠検査で陽性反応があり、治験担当医師に報告され、治験が中止された。その後、胎児の発育は良好であったものの、妊娠5カ月目に胎児の心拍が確認できず、胎児死亡と判断された。なお、母体の体調は問題がなかった。

38) 40代の男性。喫煙者であり、高血圧、脂質異常症、高トリグリセリド血症、肝酵素上昇の合併があり、降圧薬、コレステロール合成阻害薬及びアセチルサリチル酸が併用されていた。治験薬投与51日目に入院し、経皮的冠動脈インターベンションが実施され、回復し、翌日退院した。

以上に加え、本剤の他の海外臨床試験において、肝機能障害に関連する有害事象で治験薬投与中止に至った症例が本剤投与例で2例（肝酵素異常1例³⁹⁾、ALT上昇・AST上昇1例⁴⁰⁾）に認められ、肝酵素異常の事象の重症度は軽度であったが、ALT上昇・AST上昇の事象の重症度は中等度及び重度であったこと等も考慮すると、肝機能検査異常等の肝機能障害に関連する有害事象が発現する可能性は否定できないものの、重篤な有害事象は認められておらず、いずれの事象も転帰は回復していること等を踏まえると、当該有害事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、国内外の臨床試験において認められた肝機能障害に関連する有害事象について、本剤との因果関係が否定できない事象や、投与中止に至った重度の事象も認められたことから、本剤投与にあたっては、肝機能障害に関連する事象が認められることがあることに留意する必要があると判断する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、本剤の申請効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3試験及びNPC-09-1試験）において、DMRV患者に対する筋力低下の進行抑制に係る本剤の一定の有効性はあること（7.R.2参照）に加え、本剤は、DMRV患者の筋組織内における低シアル化状態を是正させ、筋組織の萎縮及び線維化を抑制する機序により、筋力低下の進行抑制効果が期待できること（3.R.1参照）を踏まえると、一定程度筋力が残存していれば、上肢等の筋肉の部位によらず本剤の効力は発揮されると考えることから、申請効能・効果を「GNEミオパチーにおける筋力低下の進行抑制」とした。なお、承認申請時には「GNEミオパチー」としていたが、指定難病等において本邦で使用されている疾患名は「縁取り空胞に伴う遠位型ミオパチー（DMRV）」であることを踏まえ、効能・効果を以下のとおり変更する。

〔変更後の効能・効果（案）〕

縁取り空胞に伴う遠位型ミオパチーにおける筋力低下の進行抑制

機構は、本剤の投与対象について、GNE遺伝子変異を有するDMRV患者とする必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の国内外の臨床試験では、DMRVの診断基準（<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4003>（最終確認日：2024年1月25日））のDefiniteに該当するGNE遺伝子変異を有するDMRV患者を対象とした。しかしながら、DMRVの診断基準では、GNE遺伝子変異が確認されていない場合でも、臨床的特徴及び筋生検所見の両方を満たす患者（Probableに該当する患者）はDMRVと診断することとされており、当該患者には、GNE遺伝子変異を確認した結果、検出感度等により変異を検出できていない患者も含まれると考える。以上を踏まえると、Definiteだけではなく、Probableに該当するDMRV患者においても本剤の効力は発揮されるものと考えられることから、GNE遺伝子変異を有する患者のみを投与対象とする必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

39) 海外第Ⅱ相試験（CL201試験）の本剤1g群で認められた事象。

40) 海外長期投与試験（参考CTD 5.3.5.2-4: CL302試験）で認められた事象。

国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験及び NPC-09-1 試験）の成績に加え本薬の薬理作用等を踏まえると、効能・効果を「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーにおける筋力低下の進行抑制」とすることは妥当と判断する。また、本剤の開発コンセプト（3.R.1 及び 6.R.1 参照）を踏まえると、*GNE* 遺伝子変異を有することを確認した上で本剤投与の適否を判断することの方が妥当であるが、申請者の説明も踏まえると、既存治療が存在しない中で偽陰性となった症例における治療機会の喪失が生じることは望ましくない点を重視すると、本剤の投与対象を、*GNE* 遺伝子変異を有する患者に限定しないことは許容されるものと判断する。

7.R.5 用法・用量について

機構は、本剤の申請用法・用量の適切性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の用法について、食事の影響を検討した海外第Ⅰ相試験（CL101 試験）において、空腹時投与と比較して食後投与したときの血清中遊離アセノイラミン酸の薬物動態パラメータは、AUC が増加し、 t_{max} が遅延したこと等を踏まえ（6.1.1 参照）、1 日 3 回食後に経口投与することとした。その上で、国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験及び NPC-09-1 試験）で設定された本剤群の用量について、海外第Ⅱ相試験の投与 24 週時の上肢筋力合計点数におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群及び本剤 1 g 群では減少傾向であったのに対し、本剤 2 g 群では増加傾向が示された（7.2.1 参照）。加えて、海外第Ⅱ相試験（CL201 試験）の継続投与試験（参考 CTD 5.3.5.2-2: CL202 試験）において、本剤 2 g 1 日 3 回投与（本剤 6 g/日）と比較して本薬 3 g 又は 4 g（1.5 g 又は 2 g 分を本剤（徐放錠）、1.5 g 又は 2 g 分を即放カプセル）1 日 4 回又は 3 回投与（本薬 12 g/日）でより有効性が認められないか検討した結果、6 g/日投与時と 12 g/日投与時で有効性の違いは認められなかった一方で、放屁、下痢、消化不良、悪心等の胃腸障害に関連する有害事象の発現割合が 6 g/日投与時と比較して 12 g/日投与時に増加する傾向が認められた。以上より、国内第Ⅲ相試験等における用量を本剤 2 g を 1 日 3 回食後に経口投与すると設定して実施した。また、国内第Ⅲ相試験における投与間隔は、本剤投与により補充したアセノイラミン酸が血清から消失する時間を可能な限り短くすることを目指して、約 8 時間とすることが望ましいとして実施した。以上の用法・用量で実施した 2 つの国内第Ⅲ相試験において本剤群において筋力低下の進行を抑制する傾向が認められたこと（7.R.2 参照）、及び実臨床におけるコンプライアンスの観点等を考慮し、国内第Ⅲ相試験の設定と同様に、本剤の用法・用量を、本剤 2 g を 1 日 3 回食後に経口投与とすることは適切と考える。

なお、申請時は、患者の状態により適宜減量することを設定したものの、海外第Ⅱ相試験（CL201 試験）の本剤 1 g 群において本剤の有効性を示唆する結果が得られておらず、本剤 1 回 2 g 未満の用量は国内第Ⅲ相試験では検討していないことから、提出された臨床試験成績において、本剤 2 g から減量した用量で本剤の有効性は示されていないことを踏まえ、当該設定は削除することとすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験及び NPC-09-1 試験）における本剤の用法・用量について、空腹時と食後で本剤の薬物動態が異なること、及び海外第Ⅱ相試験（CL201 試験）における複数用量の結果等を踏まえると、本剤 2 g を 1 日 3 回食後に経口投与すると規定したことは妥当であった。一方で、国内第Ⅲ相試験の投与間隔を約 8 時間とすることが望ましいと規定したことについて、本剤の有効性と関連

する血清中遊離アセノイラミン酸の薬物動態パラメータは明確ではないことを考慮すると、その必要性は不明である。しかしながら、当該用法・用量で実施した国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験及び NPC-09-1 試験）において本剤の一定の有効性及び許容可能な安全性が確認できたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）を踏まえると、本剤の用法・用量は、当該試験で規定された用法・用量（投与間隔を含む）に準じて設定することが重要と判断し、以下のとおりとすることが適切と判断する。

[変更後の用法・用量（案）]

通常、成人にはアセノイラミン酸として1回2gを1日3回食後に経口投与する。なお、投与間隔は約8時間とすることが望ましい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査の計画について以下のように説明した。

本剤の安全性及び有効性の検討を目的として、製造販売後において本剤が投与された DMRV 患者全例を対象とした一般使用成績調査を実施することとする。

安全性検討事項については、本剤の臨床試験において重度を含む肝機能障害に関連する有害事象が認められたこと（7.R.3.2 参照）を踏まえ、本剤の使用実態下における肝機能障害に関連する有害事象（肝機能検査異常を含む）の発現状況等を把握し、本剤による肝機能障害に関連する有害事象の発現リスクを評価する。

有効性の評価においては、比較対照として患者レジストリ等の外部データの利用可能性を検討したものの、握力等の評価指標を収集した症例の把握が困難であり、外部データの利用は困難であると判断した。そのため、本調査では、有効性について、日常診療下で測定可能なデータ（握力、GNEM-FAS 等）を評価した上で、これまでに得られている臨床試験成績との比較検討を実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている臨床試験における本剤の投与症例数に限りがあり、DMRV は希少な疾患であることに加え、提出された臨床試験成績を踏まえると、申請者が提案した本剤が投与された全症例を対象とした製造販売後調査において、使用実態下における肝機能障害に関連する有害事象等の発現状況を確認することは適切と判断する。また、当該調査において、本剤の有効性についても確認し、得られた調査結果について医療現場及び患者に対して適切に情報提供を行う必要があると判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の DMRV における筋力低下の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は DMRV における筋力低下の進行抑制に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和6年2月21日

申請品目

[販売名] アセノベル徐放錠 500 mg
[一般名] アセノイラミン酸
[申請者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年7月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の安全性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

本剤の試験計画の妥当性及び有効性の評価方針並びに本剤の有効性について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告(1)の「7.R.1 本剤の試験計画の妥当性及び有効性の評価方針について」及び「7.R.2 有効性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 統計学的な仮説検定が実施された海外第Ⅲ相試験では主要評価項目において本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められていないこと(表28)について、幅広い背景の患者集団が組み入れられたこと等が影響した可能性があるとの申請者の説明(7.R.1.2参照)は理解できる。その上で、国内第Ⅲ相試験(シアル酸-3試験及びNPC-09-1試験)の主要評価項目において、いずれも上肢筋力の低下を抑制する傾向が認められ(表22及び表24)、実施可能性を考慮した上で、本剤の有効性をより適切に評価可能と想定した患者を組入れ可能な規定に変更して追加で実施した国内第Ⅲ相試験②(NPC-09-1試験)の各症例の上肢筋力合計点数のベースラインからの変化量の推移(図2)は本剤の有効性を示唆していると考えられる。
- プラセボに対する本剤の優越性が検証された試験は存在しないものの、海外第Ⅱ相試験(CL201試験)、海外第Ⅲ相試験(CL301試験)、国内第Ⅲ相試験(シアル酸-3試験及びNPC-09-1試験)いずれの試験でも一貫してプラセボ群と比較して本剤群で上肢筋力低下の進行を抑制する傾向が認められており、DMRVは希少な疾患であること及び本剤の開発コンセプト(3.R.1及び6.R.1参照)も踏まえると、承認に足る本剤の有効性はあると判断することは妥当と考える。
- DMRVは極めて希少な疾患であることに加え、病態に個人差が大きいという特徴があり、国内臨床

試験において統計学的な仮説検定に基づく薬効評価は難しいとの判断に至ったことはやむを得ない。その上で、本剤の有効性について、上肢筋力合計点数の点推定値による群間比較等に基づき、国内第Ⅲ相試験等を総合的に評価した結果、上肢筋力合計点数の低下を改善することはなく、抑制する傾向が認められているということが最大限の結果解釈である。

- DMRV における筋力低下について、治療により改善することは難しく、まずは進行を抑制することが重要となる。DMRV は希少かつ重篤な疾患であり、国内外において治療法が存在せず、DMRV に対する治療薬は医療上の必要性が高いこと等も踏まえると、国内第Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験及び NPC-09-1 試験）における本剤の有効性の結果を以て、本邦の医療現場に本剤を提供する意義はあるという機構の判断に反対はしない。
- 本剤の国内外の臨床試験成績を踏まえると、製造販売後においても引き続き本剤の有効性を検討することが重要であり、本剤の有効性に影響を与える因子（背景因子や併用療法等）の検討も行う必要がある。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、国内外の臨床試験成績を熟知し、臨床試験で対象とされた患者背景、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与が適切と判断される患者に使用することを注意喚起するとともに、国内外の臨床試験成績の詳細な結果を資料等で情報提供するように求め、申請者は適切に対応した。

1.2 効能・効果について

本剤の効能・効果について、専門委員から支持された。また、*GNE* 遺伝子検査による変異の有無によらず本剤の投与対象とすることの妥当性について、専門委員より、治験の対象等を考慮すると、*GNE* 遺伝子検査で変異を有することが確認された患者のみを本剤の投与対象とすることが妥当であるとの意見が示された一方で、以下の意見も示され、専門協議での議論の結果、審査報告（1）の「7.R.4 効能・効果について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- DMRV は *GNE* 遺伝子変異に起因する疾患であるとの考え方が定着している。一方で、現行の *GNE* 遺伝子検査は、大規模欠失・挿入等のコピー数変化や大規模なゲノム構造変化があった場合等には *GNE* 遺伝子変異を検出することができず、すべての DMRV 患者の *GNE* 遺伝子変異を検出するものではない。また、家族歴が明らかな場合には、DMRV の診断をする際に *GNE* 遺伝子検査を必要としない場合もある。したがって、本剤の投与対象を *GNE* 遺伝子検査で変異を有することが確認された患者に限定しないという機構の方針は妥当である。
- *GNE* 遺伝子変異を検出することができない DMRV 患者が一定数いる可能性があることを考慮すると、既存治療が存在しない中で治療機会の喪失が生じることは適切ではない。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 31 に示す安全性検討事項を設定すること、表 32 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 33 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	・肝機能障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
・縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者における使用実態下での本剤の有効性		

表 32 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	・一般使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

表 33 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性について検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与されたすべての縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者
観察期間	120 週間
予定症例数	170 例
主な調査項目	患者背景（罹病期間、上肢筋力、GNE 遺伝子検査、筋生検等） 併用薬及び併用療法の実施状況 本剤投与状況 有効性に関する事項（握力、上肢筋力合計点数、GNEM-FAS 等） 臨床検査値（肝機能検査値等） 有害事象

1.4 原薬及び製剤の品質について

申請者は、製剤の混合・造粒・乾燥工程中の整粒時の製造工程パラメータの変更の経緯等について、以下のように説明した。

実生産スケールで製造した製剤 2 ロットにおいて、整粒時に褐色着色物が認められた。このことを踏まえ、褐色着色物が発生しないよう整粒時の製造工程パラメータを変更し、その後に製造したロットでは褐色着色物の発生は認められなかった。

そのため、これらの製造実績を考慮して、より頑健な製造工程となるように整粒時の製造工程パラメータを変更する。

機構は、以下のように考える。

申請者がより頑健な製造工程とすることを考慮して提案した変更後の整粒時の製造工程パラメータについては、一定の理解はできる。一方で、褐色着色物の有無によらず、変更後の整粒時の製造工程パラメータに基づき製造された製剤について、当該製剤の溶出挙動等が臨床試験で使用された製剤と同等であることを担保されるまでに至っていない。

以上を踏まえ、変更後の整粒時の製造工程パラメータに基づき製造された製剤について、少なくとも初期の 3 ロットは、各ロットの製造販売前に、製造に係る評価を行うとともに、製剤の開発過程で実施された溶出試験条件を含め臨床試験で使用された製剤と同等の溶出挙動を示すことを確認するよう求め、申請者は適切に対応する旨説明した。

加えて、機構は、審査報告（2）に記載することとした内容（2.R.2 及び 2.R.3 参照）について、以下のように考える。

光安定性試験の結果から、製剤は光に安定であると判断する。また、原薬の純度試験（類縁物質）において規定されている酢酸の分析法バリデーションの結果から、設定された試験法は適切であると判断する。

機構は、以上の検討及び審査報告（1）における検討を踏まえて、原薬及び製剤の品質は適切に管理されるものと判断した。

1.5 その他

本申請においては、本来、承認申請前に申請者が実施すべき品質及び毒性の試験や検討等が実施されておらず、当該試験や検討の結果が申請資料に含まれていなかったため、審査においてそれらに関する確認等に多大な時間及び労力を要した。また、医薬品等適合性調査（GMP 適合性調査）にあっても、必要な検討等が実施されておらず、調査においてそれらに関する確認等にも多大な時間及び労力を要した。機構は、今後の医薬品開発にあたって、申請者は、承認申請前に実施すべき品質及び毒性の検討等が適切に行われる手順及び社内体制を整備する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーにおける筋力低下の進行抑制

[用法・用量]

通常、成人にはアセノイラミン酸として1回2gを1日3回食後に経口投与する。なお、投与間隔は約8時間とすることが望ましい。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	国立研究開発法人日本医療研究開発機構
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
CL	Clearance	クリアランス
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DMRV	Distal myopathy with rimmed vacuoles	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー
ESI-MS	Electrospray ionization-mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化-質量分析
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GNE/MNK	UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase / N-acetylmannosamine kinase	ウリジンニリン酸-N-アセチルグルコサミン 2-エピメラーゼ/N-アセチルマンノサミンキナーゼ
GNEM-FAS	GNE myopathy Functional Activities Scale	GNE ミオパチー機能活動尺度
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cells	ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1B ガイドライン	—	「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成9年5月28日付け薬審第422号）
ICH Q2B ガイドライン	—	「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」（平成9年10月28日医薬審第338号）
ICH Q3A ガイドライン	—	『「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について』（平成18年12月4日薬生審査発第1204001号）
ICH Q3B ガイドライン	—	『「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」の改定について』（平成18年7月3日薬生審査発第0703004号）
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
JST	Japan Science and Technology Agency	国立研究開発法人科学技術振興機構
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
LOCF	Last Observation Carried Forward	欠測の最直前のデータによる補完
ManNAc	N-acetylmannosamine	N-アセチルマンノサミン
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion	—
mRNA	messenger Ribonucleic Acid	メッセンジャーリボ核酸

NEDO	New Energy and Industrial Technology Development Organization	国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
(Q)SAR	(Quantitative) Structure-Activity Relationship	(定量的) 構造活性相関
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcF 間隔	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative Humidity	相対湿度
t _{1/2}	Elimination Half-Life	消失半減期
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
Vd	Volume of distribution	分布容積
CL101 試験	—	UX001-CL101 試験 (CTD 5.3.3.2-3)
CL102 試験	—	UX001-CL102 試験 (参考 CTD 5.3.5.4-1)
CL201 試験	—	UX001-CL201 試験 (参考 CTD 5.3.5.1-3)
CL202 試験	—	UX001-CL202 試験 (CTD 5.3.5.2-2)
CL301 試験	—	UX001-CL301 試験 (参考 CTD 5.3.5.1-4)
CL302 試験	—	UX001-CL302 試験 (参考 CTD 5.3.5.2-4)
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	アセノベル徐放錠 500 mg
本薬	—	アセノイラミン酸