アセノベル徐放錠500 mgに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノーベルファーマ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 開発の経緯 3
1.5.2.1 品質 4
1.5.2.2 非臨床試験 5
1.5.2.3 臨床試験 6
1.5.3 本薬の医療上の有用性 8
1.5.4 参考文献 9

略語・略号一覧

略語･略号	内容
AMED	国立研究開発法人日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development）
NEDO	独立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（New Energy and Industrial Technology Development Organization）
JST	国立研究開発法人　科学技術振興機構（Japan Science and Technology Agency）
GNE 又は GNE/MNK	glucosamine (UDP- N -acetyl)-2-epimerase / N -acetylmannosamine kinase 又は UDP-acetylglucosamine 2-epimerase/acetylmannosamine kinase
DMRV	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（Distal myopathy with rimmed vacuoles）
hIBM	遺伝性封入体ミオパチー（hereditary inclusion body myopathy）
KO	ノックアウト（knockout）
GMP	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（Good Manufacturing Practice）
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）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー（High Performance Liquid Chromatography）
SA-ER	シアル酸徐放（sialic acid extended release）、*N*-アセチルノイラミン酸徐放、アセノイラミン酸徐放
SA-ER 錠	本剤、シアル酸徐放錠、*N*-アセチルノイラミン酸徐放錠、アセノイラミン酸徐放錠
SA-IR	シアル酸即放（sialic acid immediate release）、*N*-アセチルノイラミン酸即放、アセノイラミン酸即放

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

本薬の適応症であるGNEミオパチーは1980年前後に本邦の研究者により世界に先駆けて報告された[1,2,3]。罹患筋に縁取り空胞を認める遠位型のミオパチーで、初発症状はつまずきや歩容の異常が多く、次第に前脛骨筋や中殿筋、内転筋の筋力低下による下垂足と脊柱前弯を伴った特徴的な歩容を呈する。筋力低下、筋萎縮は下肢で最も高度で、下腿では前面の伸筋群（前脛骨筋、趾・母趾伸筋、腓骨筋）、大腿では後面の屈筋群、内転筋群の障害が目立つ。電子顕微鏡的観察では、角ばった萎縮線維とともに、筋線維内に一部が空胞状に白く抜けて、その周りがゴモリトリクローム変法で赤紫色に染まる顆粒状物質で囲まれる構造が認められる。以上の特徴から、本邦では縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（Distal myopathy with rimmed vacuoles：DMRV）と呼ばれるようになった。一方外国では、同様な病理所見と症状を呈するが、下腿や大腿内転・屈筋群の筋力低下に比して大腿四頭筋が非常によく保たれることからQuadriceps-sparing myopathy、あるいは核内にしばしば繊維状の封入体がみられることから遺伝性封入体ミオパチー（hereditary inclusion body myopathy：hIBM）と呼ばれるようになった[4]。2001年にイスラエルの研究者がhIBMにアセノイラミン酸（代表的なシアル酸）生合成に関わる重要な酵素であるGNE/MNK（UDP-acetylglucosamine 2-epimerase/acetylmannosamine kinase)をコードするGNE遺伝子に変異があることを報告し[5]、2003年に本邦の研究者がDMRVにもGNE遺伝子に変異があり、hIBMと同一疾患であると考えられることを報告した[6,7,8]。今日では150以上のGNE遺伝子の変異が明らかになっている[9]。

その後、国立精神・神経医療研究センターでは治療法開発の糸口となる重要な研究成果を発表した。まず、患者では骨格筋中のアセノイラミン酸含量が低下していること、筋管細胞及び線維芽細胞を用いて、アセノイラミン酸の添加により、細胞のシアリル化レベルが回復することを示した[10]。また、本疾患のモデルマウス（GNE－/－hGNED176V-Tg）をGNE－KOマウスとヒトGNE遺伝子のp.D207V（旧称D176V）変異トランスジェニックマウスの掛け合わせにより作製した[11]。このマウスは成長に伴いヒトの病態を忠実に再現した。次いで、このモデルマウスにアセノイラミン酸20 mg/kg/日を生後10～20週から54～57週まで投与したところ、血清中シアル酸濃度及び筋肉や他の組織での結合型シアル酸量の低下抑制、生存率や筋肉の横断面積及び等尺性収縮力の改善、筋肉量の増加と縁取り空胞数及び細胞内アミロイド蓄積の顕著な減少等を示し、アセノイラミン酸が本疾患の治療として有望であることを示した[12]。

1.5.2 開発の経緯

以上の研究成果をもとに国立精神・神経医療研究センター及びGNEミオパチー患者会は本薬を開発する企業を探したが、応ずる企業は現れず2009年3月ノーベルファーマ社に依頼があった。ノーベルファーマ社は、患者数が極端に少なく疾患の進行が緩やかで臨床評価の難易度が高いことより、医薬品としての開発はほとんど困難と考えたが、公的助成が得られたら、その範囲で開発に協力することとした。

程なくして国立精神・神経医療研究センターとの共同研究として NEDO の実用化助成事業に応募し、採択された。当初は[redacted]相談したが、[redacted]することとなった。

1.5.2.1 品質

1.　原薬の開発

開発開始当時国内においてアセノイラミン酸を工業的に製造している企業は[redacted]（以下[redacted]）と[redacted]（開発開始時は[redacted]、以下、[redacted]）であった。

両原薬につき、開発を進めている中、[redacted]から、将来の GMP 品を安定して供給することが難しくなったとの連絡を受けたため、[redacted]の原薬を用いて製剤開発を行うこととした。

医薬品としての品質を担保する規格試験としては[redacted]がこれまで実施し、規格試験項目に含めていた性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、比旋光度、水分、類縁物質試験、含量の項目に加え、ノーベルファーマ社が必要と考えた確認試験（HPLC 保持時間）、強熱残分、残留溶媒を加えることとした。今回、国内での承認申請を目指して、類縁物質試験方法として[redacted]を[redacted]して分離能を上げる新分析法を設定し、その試験法バリデーションを取り直した。新しい試験方法に基づいた安定性試験を実施中である。

2.　製剤の開発

国内で開発した製剤は徐放性のない錠剤 50 mg 及び 100 mg で、国内第Ⅰ相試験（1）では 100 mg を使用した。

外国臨床試験に使用した徐放錠は、Ultragenyx 社が[redacted]（当時[redacted]）に委託して開発した。市販予定製剤はアセノイラミン酸徐放錠 500 mgであり、外国では第Ⅰ相試験から一貫して使用し、国内では第Ⅰ相試験（2）、第Ⅱ/Ⅲ相試験、第Ⅱ/Ⅲ相延長試験、有効性確認試験で使用した。アセノイラミン酸徐放錠 325 mg は、外国の第Ⅰ相試験で使用した。また、二重盲検試験でプラセボとの識別不能性を確保するために、治験薬はコーティング錠としたが、市販予定製剤は素錠とした。

本剤の規格及び試験方法は、実測値、安定性試験及びロット分析の結果並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日医薬審発第 568 号）を考慮して設定した。

本剤の安定性試験は、安定性試験ガイドライン「安定性試験ガイドラインの改定について」（医薬審発第 0603001 号、平成 15 年 6 月 3 日）の「一般的な製剤」の保存条件に従い、長期保存試験（25 ℃±2 ℃/60%RH±5%RH）及び加速試験（40 ℃±2 ℃/75%RH±5%RH）にて評価した（2.3.P.8）。本剤は、市販包装形態（2.3.P.7）と同等の包装形態を用いて行った。

長期保存試験（25℃/60%RH）は 24 箇月において、測定した全項目について規格の範囲内であった。加速試験（40℃/75%RH）は 3～6 箇月において、不純物に不適合が認められたが、その他の試験項目においては全て規格の範囲内であった。加速試験で規格から外れる不純物があったこ

とから、製剤1ロットについて12箇月の中間的試験（30℃/65%RH）を行い、その結果を解析した。これらの結果に基づき、本品の有効期間を、室温で20箇月間と設定した。長期保存試験は、市販製剤を用いて■箇月まで実施予定である。

1.5.2.2 非臨床試験

アセノイラミン酸は生理的に存在する物質であり、生体内でも合成され、食物としても摂取されるが、このナトリウム塩をかつて去痰剤として開発した国内企業があり、6ヵ月までのラット及びイヌ毒性試験、ラット及びウサギでの生殖毒性試験、一般薬理試験、ラットでの薬物動態試験などの非臨床試験の成績、投与量は少ないが臨床試験成績が公表されていた。これらのデータは、去痰剤開発時の申請資料として使用されたデータであり詳細に記載されたものであるが、多くが吸入による成績で投与量も十分ではないものが多いこと、生データや最終報告書が廃棄済であったこと及び当時のGLPに準拠していた確認がとれなかったことより、重要な試験は新たに実施する必要があると判断した。

原薬製造企業が独自に実施していた毒性試験情報の提供を受け、ラット26週毒性試験、イヌ39週毒性試験、胚・胎児発生に関するラット生殖発生毒性試験（ICH-study3）、安全性薬理試験（コアバッテリー）、また、毒性試験での薬物濃度測定のためラット及びイヌの血清中濃度測定法の確立及びバリデーション試験、薬物動態試験のためのヒト血清中及び尿中濃度測定法の確立及びそのバリデーション試験を実施した。公表論文、原薬製造企業で実施した毒性試験及び新たに実施した上記の試験を通じて、臨床試験を実施するうえで問題となる毒性は認められなかった。

国内第Ⅰ相試験（1）ではアセノイラミン酸の経口での吸収率が低いことが判明し、経口吸収後のアセノイラミン酸が利用されるのかどうかを確認する必要があると考えた。NEDOの助成は終了していたため、2011年、第Ⅰ相試験を終了した同じ年にJSTの研究成果最適展開支援プログラムに申請し、採択された。本助成により、アセノイラミン酸の筋細胞への取り込みを確認することを目的に、^{14}C-アセノイラミン酸を合成し、ラットに静脈内投与して薬物動態を検討した。その結果、ラット筋組織への放射能の移行があることが確認でき、投与されたアセノイラミン酸は、量は少ないが明らかに遊離体とは異なる形で存在し、筋組織へも取り込まれることが確認できた。

ラット薬物動態試験の結果が判明した後、東北大学神経内科青木教授により今後の開発方針等を相談する■■■■相談（20■■年■■月■■日）が行われた。その中で、6ヵ月を超える臨床試験を実施する場合に、新たに必要となる非臨床試験について相談した。未実施の生殖発生毒性試験については、公表されている吸入による生殖発生毒性試験の曝露量がヒトでの曝露量を十分に超えていたことを確認する必要があり、それができなければ、新たな生殖発生毒性試験が必要との判断が示された。そのため、青木教授が受けた文科省、厚労省からの助成金により、胚・胎児発生に関するウサギ生殖発生毒性試験（ICH-study3）、ウサギ血清中濃度の測定法確立及びバリデーション試験、受胎能及び着床までの初期胚発生への影響を検討するラット生殖発生毒性試験（ICH-study1）、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関するラット生殖発生毒性試験

（ICH-study2）をノーベルファーマ社が実施した。その結果、生殖発生毒性のリスクは低いと考えられた。

その後、Ultragenyx 社における[redacted]の[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）との相談で、[redacted]。

これらは後に Ultragenyx 社において実施され提供を受けたので、本申請資料にも添付した。

1.5.2.3 臨床試験

20[redacted]年[redacted]月から国立精神・神経医療研究センターの要請を受け、東北大学が NEDO の共同研究に参加し、同年 11 月、神経内科青木正志教授らは GNE ミオパチー患者を対象に世界に先駆けて医師主導第Ⅰ相臨床試験を開始した。

最初に実施した国内第Ⅰ相試験（1）は、ノーベルファーマ社が開発した徐放性のない 100 mg の錠剤（即放錠）を使用し、アセノイラミン酸の血清中濃度及び尿中濃度は総濃度（タンパク質や脂質に結合しているアセノイラミン酸と遊離体として存在しているアセノイラミン酸を合わせた濃度）を測定した。800 mg を 1 日 3 回 5 日間の経口投与まで実施し、臨床上問題となる有害事象は認められなかったが、投与前後の血清中総アセノイラミン酸濃度に明らかな変化を認めなかった。この試験では生理的にタンパク質や脂質の構成成分として存在するアセノイラミン酸を含めた総濃度を測定したが、投与したアセノイラミン酸による濃度上昇が総濃度に比べ小さかったためと考えられた。なお、患者の投与前の血清中アセノイラミン酸濃度は健康成人と同程度であった。尿中総アセノイラミン酸排泄量はほとんどの症例で上昇しており、経口投与後、一部は筋肉組織に移行し、利用されることが期待された。

この結果を受けて、翌年、ノーベルファーマ社の協業先である Ultragenyx 社にて米国において外国第Ⅰ相試験が開始された。この試験では、吸収直後のアセノイラミン酸の薬物動態に注目して遊離アセノイラミン酸を測定した。アセノイラミン酸は排泄も速やかであるため徐放性製剤が使用された。325 mg 錠を使用した 4,875 mg/日までの単回投与において血清中遊離アセノイラミン酸濃度は、用量に依存した C_{max} の増加が認められた。500 mg 錠を使用した 6,000 mg/日反復投与では、最高値は 4,875 mg 投与より低かったが、食後投与では食前投与より吸収開始が遅く急激に濃度が減少する食前投与よりも持続は長かった。1 日 3 回 7 日間反復投与では健康成人を超える血清中遊離アセノイラミン酸濃度の増加が 24 時間にわたり認められ、7 日目の平均血清中遊離アセノイラミン酸濃度は、高用量の 2 群（4,875 mg/日及び 6,000 mg/日）では患者の非投与時に比べて 3 倍の血清中遊離アセノイラミン酸濃度となった。有害事象の重症度は軽度から中等度で特定の傾向も用量相関もなく、安全性において次相への移行に問題ないと判断された。

外国第Ⅱ相試験は、米国、イスラエルにおいて 2012 年 6 月より実施され、主要評価項目である上肢筋力合計点数等において、24 週時で 6 g/日、3 g/日、プラセボに用量依存的な有効性が認められた。また、24 週時から 48 週までは、実薬群は同用量、プラセボ群は実薬 2 群のいずれかの用量に無作為に切り替えられ投与を継続したが、48 週時においても 6 g/日、3 g/日に有意な差が認められ有効性が示唆される結果となった。さらに第Ⅱ相延長試験として 1 日 12 g（6 g を徐放錠、6 g を即放カプセルにて投与）の投与により有効性の増強がみられないかを検討する

非盲検試験が実施された。その結果、血清中遊離アセノイラミン酸濃度は増加したが、有効性の増強は大きくなく、一方で放屁、下痢、消化不良、悪心などの胃腸症状の発現頻度が増えたことから6 g/日が至適用量と判断された。

そして、20■ 年 ■月より、■■■■の規制当局との■■■■相談を経て外国第Ⅲ相試験が米国、ブルガリア、カナダ、フランス、イスラエル、イタリア、英国の13施設において国際共同治験としてUltragenyx社により実施された。本試験は2017年6月に終了したが、主要評価項目の上肢筋力合計点数変化量においてSA-ER群とプラセボ群に有意な差を認めず、同年8月Ultragenyx社は開発中止の決定を発表した。

一方、本邦においては■■■■■相談を経て、外国第Ⅱ相試験の結果判明後に、青木教授による医師主導の追加第Ⅰ相試験が実施された。外国で開発中の徐放錠を使用して外国第Ⅰ相試験と同様に1日6 g 7日間反復投与を実施し、外国と同様な血清中遊離アセノイラミン酸濃度の増加を確認できた。■■■■■

【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1回2 g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。

本剤の開発の経緯図を図 1.5-1 に示した。

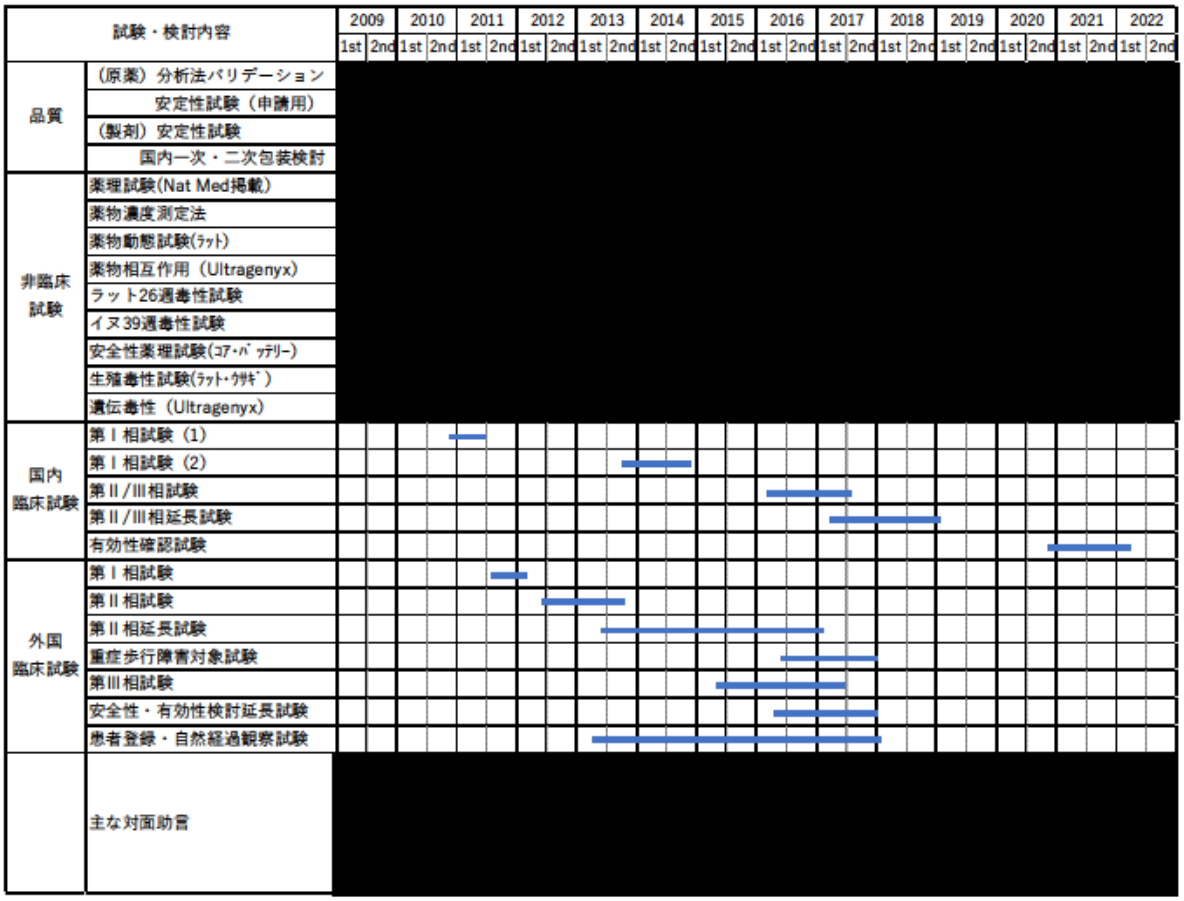


図 1.5-1 アセノイラミン酸の開発の経緯図

1.5.3 本薬の医療上の有用性

これまで国内外でGNEミオパチーの治療薬として製造販売承認を受けた薬剤はなく、現時点では、GNEミオパチーの根本的な治療法はない。治療は対症療法として主に拘縮を防ぐ目的でのリハビリが行われている。近年ロボットスーツHAL®福祉用が医療機器として承認を受け、これを活用したリハビリテーションが一部で行われている。筋肉が残存した患者が治療対象になり、一定期間の疾患の進行抑制が期待できるが、様々な制約があって使用できる医療機関が限定されている。

本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内有効性確認試験において筋力計で測定した上肢筋力合計点数（握力及び肩外転筋・肘屈筋・肘伸筋の筋力の合計）が、本剤投与群で48週間にわたり維持

された。また、この作用はGNEM機能活動尺度などの症状評価、患者からの聞き取りをもとに記録された症状の変化においておおむね裏付けられた。この二つの試験を含む国内外の臨床試験より、本剤には、一度失われた筋量、筋力の顕著な回復作用を認めるとまでは言えないが、疾患の進行を抑制する作用が期待できると判断した。

これまでの臨床試験では軽症患者を中心に有効性を検討しているが、外国では重症歩行障害の患者での使用経験もあり、重症患者においても特に大腿四頭筋や心筋、呼吸筋など体幹の筋肉は残存しているため有効性が期待できると判断した。

重症者も含め、本剤は、安全性には特に問題はないと考えられた。

以上より、本剤の忍容性は高く、GNEミオパチーに対する治療薬のない現状、及び本剤によるGNEミオパチーの進行抑制効果が期待できることから医療上の有用性は高いと考えられた。

1.5.4 参考文献

1) 水沢英洋, 中野今治, 井上聖啓, 高木昭夫, 萬年 徹, 他：筋線維に高度な空胞変性を伴ったdistal myopathyの1病型. 神経内科 1980;12:40-47.

2) Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, Satoyoshi E. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. J Neurol Sci 1981;51:141-155.

3) Mizusawa H, Inoue K, Toyokura Y, Nakanishi T. [Distribution of skeletal muscle involvement in distal myopathy with rimmed vacuoles: a clinical and computed tomographic study]. Rinsho Shinkeigaku. 1986 Nov;26(11):1174-81.

4) Argov Z, Yarom R. "Rimmed vacuole myopathy" sparing the quadriceps. A unique disorder in Iranian Jews. J Neurol Sci. 1984 Apr;64(1):33-43.

5) Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, Hochner H, Chen M, Olender T, Barash M, Shemesh M, Sadeh M, Grabov-Nardini G, Shmilevich I, Friedmann A, Karpati G, Bradley WG, Baumbach L, Lancet D, Asher EB, Beckmann JS, Argov Z, Mitrani-Rosenbaum S. The UDP-acetylglucosamine 2-epimerase/acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. Nat Genet. 2001 Sep;29(1):83-7.

6) Kayashima T, Matsuo H, Satoh A, Ohta T, Yoshiura K, Matsumoto N, Nakane Y, Niikawa N, Kishino T. Nonaka myopathy is caused by mutations in the UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/Nacetylmannosamine kinase gene (GNE). J Hum Genet 2002;47:77-79.

7) Nishino I, Ozawa E. Muscular dystrophies. Curr Opin Neurol. 2002 Oct;15(5):539-44.

8) Tomimitsu H, Ishikawa K, Shimizu J, Ohkoshi N, Kanazawa I, Mizusawa H. Distal myopathy with rimmed vacuoles: novel mutations in the GNE gene. Neurology. 2002 Aug 13;59(3):451-4.

9) Celeste FV, Vilboux T, Ciccone C, de Dios JK, Malicdan MC, Leoyklang P, McKew JC, Gahl WA, Carrillo-Carrasco N, Huizing M. Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy. Hum Mutat. 2014 Aug;35(8):915-26.

10) Noguchi S, Keira Y, Murayama K, Ogawa M, Fujita M, Kawahara G, Oya Y, Imazawa M, Goto Y, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I. Reduction of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase activity and sialylation in distal myopathy with rimmed vacuoles. J Biol Chem. 2004 Mar 19;279(12):11402-7. Epub 2004 Jan 5.

11) Malicdan MC, Noguchi S, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I. A Gne knockout mouse expressing human GNE D176V mutation develops features similar to distal myopathy with rimmed vacuoles or hereditary inclusion body myopathy. Hum Mol Genet. 2007 Nov 15;16(22):2669-82. Epub 2007 Aug 18.

12) Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I. Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model. Nat Med. 2009 Jun;15(6):690-5.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

該当資料なし。

1.7 同種同効品一覧表

GNE ミオパチーの効能・効果を有する医薬品は現在まで販売されておらず、同種同効品は存在しない。

審査段階の添付文書(案)であるため、最新の添付文書を参照すること。

2022年XX月作成（第1版）

添付文書

貯法：室温保存

有効期間：20箇月

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー治療剤
アセノイラミン酸製剤

アセノベル®徐放錠500mg

Acenobel® Extended Release Tablets 500mg

処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
87190

承認番号	
販売開始	20XX年XX月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分（1錠中）	アセノイラミン酸500mg
添加剤	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、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース

3.2 製剤の性状

色・剤形		白色～微黄白色の楕円形の徐放錠
形　状		表面 裏面 側面
大きさ	長径	19.0mm
	短径	9.5mm
	厚さ	8.1mm
	重量	1200mg
識別コード		なし

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意
「15.1 臨床使用に基づく情報」及び「17. 臨床試験成績」項の内容を熟知し、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、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

6. 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。

8. 重要な基本的注意
本剤には、遺伝毒性の有無が明確になっていない不純物が含まれていることを患者に十分に説明し、理解を得た上で投与すること。[15.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。

9.7 小児等
小児を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
精神・神経		頭痛	
消化器	便秘、軟便	口角口唇炎	
肝臓			ALT上昇、AST上昇、γ-GTP上昇等の肝機能障害
皮膚・皮下組織		発疹	
筋骨格		四肢痛	
臨床検査		尿中蛋白陽性、尿中ケトン体陽性	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 本剤は吸湿性があるため、患者にはボトル包装品のまま交付すること。
14.1.2 ボトル開封後は、使用の都度、蓋をしっかりと締め、高温多湿を避けて保存するように指示すること。
14.1.3 本剤は徐放性の製剤であるため、噛まずに服用するように指示すること。

14.2 薬剤投与時の注意
本剤を飲みにくい場合には多めの水で1錠ずつ、服用させること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
海外において、6分間歩行試験で200m以上歩行できるGNE遺伝子変異を有する縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、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最終評価時点（治験薬投与48週）までの変化量は表1のとおりであり、プラセボ群と本剤の間に統計学的な有意差は認められなかった[1),2)]。

表1 上肢筋力合計点数のベースラインから最終評価時点（治験薬投与48週）までの変化量

投与群	評価例数	ベースライン（平均値±標準偏差）	変化量（最小二乗平均値±標準誤差）	変化量の群間差［95%信頼区間］	P値
プラセボ群	43	56.31±29.29	-2.99 ± 0.87		
本剤群	45	55.99±26.95	-2.25 ± 0.77	0.74 [-1.61, 3.09]	0.5387

単位：kg
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、ベースライン値、性及び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。

15.2 非臨床使用に基づく情報
遺伝毒性の評価が必要な不純物に対する遺伝毒性試験が実施されていない。[8.参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者 3 例に本剤 2g を単回経口投与したときの血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3]。

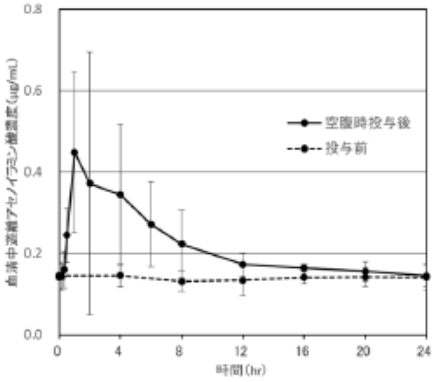


図 1 本剤 2g 単回経口投与前後の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移

表 2 本剤 2g を単回経口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

薬物動態パラメータ	中央値（最小値、最大値）
C_{max} (μg/mL)	0.319 (0.106、0.624)
t_{max}	2 (1、4)
AUC (μg・h/mL)	2.074 (1.271、2.328)

薬物動態パラメータは、本剤を投与していない状態で測定した内因性の血清中遊離アセノイラミン酸濃度をベースラインとし、ベースラインで補正した濃度（「投与後の測定値」－「ベースラインでの測定値」）から算出した。なお、補正した濃度が負の値になる場合は 0 として扱った。

16.1.2 反復投与

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者 15 例に本剤 1 回 2g を 1 日 3 回食後に 48 週間経口投与したときの血清中遊離アセノイラミン酸濃度（トラフ値）は以下のとおりであった[4]。

表 3 血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移

投与開始前	8 週	16 週	24 週	32 週	40 週	48 週
0.150±0.058	0.423±0.154	0.529±0.194	0.397±0.163	0.460±0.199	0.465±0.144	0.543±0.426

(n=15、μg/mL、平均値±標準偏差)

16.2 吸収

外国人縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者 6 例に本剤 6g を空腹時又は食後に単回投与したときの血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであった[5]。

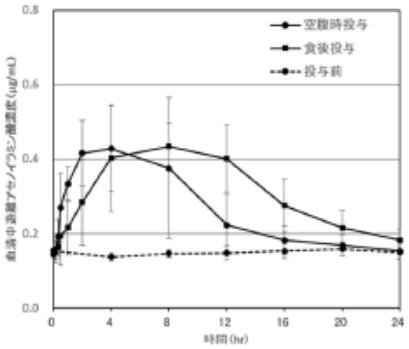


図 2 本剤 6g を単回経口投与したときの血清中遊離アセノイラミン酸濃度への食事の影響

表 4 本剤 6g を単回経口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

薬物動態パラメータ	食前 平均値±標準偏差	食後 平均値±標準偏差
C_{max} (μg/mL)	0.361±0.14	0.324±0.12
AUC_t (μg·hr/mL)	2.592±1.41	3.934±0.83
$t_{1/2}$ (hr)	2.456±1.06	3.714±1.07

薬物動態パラメータは、本剤を投与していない状態で測定した内因性の血清中遊離アセノイラミン酸濃度をベースラインとし、ベースラインで補正した濃度（「投与後の測定値」－「ベースラインでの測定値」）から算出した。なお、補正した濃度が負の値になる場合は 0 として扱った。また、6g を単回投与したときの結果であり、承認された用法・用量である 1 回 2g を 1 日 3 回投与時の結果ではない。

16.3 分布

ヒトにおけるアセノイラミン酸のタンパク結合率（平均値±標準偏差）は、3.1±3.1%であった（*in vitro*）[6]。

16.4 代謝

アセノイラミン酸は N-アセチルノイラミン酸リアーゼにより、N-アセチルマンノサミンとピルビン酸に代謝される[7]。ラットに［^{14}C］-アセノイラミン酸 20mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間までの投与放射能に対する尿中の N-アセチルマンノサミンの排泄率は 1.7%であった[8]。

16.5 排泄

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者 3 例に本剤 1 回 2g を 1 日 3 回食後に 7 日間経口投与したとき、投与 24 時間までの尿中遊離アセノイラミン酸の排泄量*（平均値±標準偏差）は、投与 1 日目では 25.6±8.4mg、投与 7 日目では 29.3±8.4mg であった。

*本剤を投与していない状態で測定した 24 時間までの内因性の尿中遊離アセノイラミン酸の排泄量をベースラインとし、ベースラインで補正した排泄量から算出した[6]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験①（シアル酸-3 試験）

GNE 遺伝子変異を有する縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者 20 例（うち 6 分間歩行試験の歩行距離 200m 以上が 18 例）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。その結果、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最終評価時点（治験薬投与 48 週）までの変化量は表 5 のとおりであった。

副作用は 25.0（4/16 例）に認められ、口角口唇炎、頭痛、便秘、発疹、四肢痛が各 1 例であった[4]。

表 5 上肢筋力合計点数のベースラインから最終評時点（治験薬投与 48 週）までの変化量

投与群	評価例数	ベースライン （平均値±標準偏差）	変化量 （最小二乗平均値±標準誤差）	変化量の群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群	4	46.04 ± 22.75	-6.18 ± 2.92	
本剤群	15	31.50 ± 14.56	-1.40 ± 2.11	4.78 [-0.31, 9.87]

単位：kg

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。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験②（NPC-09-1 試験）

GNE ミオパチー機能活動尺度（GNE-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 GNE 遺伝子変異を有する縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者 14 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。その結果、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最終評価時点（治験薬投与 48 週）までの変化量は表 6 のとおりであった。

副作用は認められなかった[9]。

表 6 上肢筋力合計点数のベースラインから最終評価時点（治験薬投与 48 週）までの変化量

投与群	評価例数	ベースライン （平均値±標準偏差）	変化量 （最小二乗平均値±標準誤差）	変化量の群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群	4	26.55 ± 8.74	-2.63 ± 1.73	
本剤群	10	32.77 ± 12.37	-0.12 ± 1.09	2.51 [-1.72, 6.74]

単位：kg

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、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルより算出。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 本剤は、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者の筋組織内における低シアリル化状態を是正し、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を示すと考えられている[10)-12)]。

18.2 薬理作用

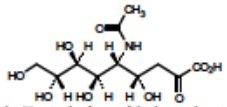
18.2.1 アセノイラミン酸は、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者由来の筋管細胞における細胞内シアル酸含量を健康人由来の筋管細胞と同程度まで増加させた（*in vitro*）[10)]。

18.2.2 GNE 遺伝子を欠失しヒト変異型 GNE 遺伝子のみを発現するよう遺伝子改変された縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーモデルマウスに、アセノイラミン酸を約 50 週間経口投与したとき、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[11),12)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：アセノイラミン酸（Aceneuramic Acid）
化学名：(*4S, 5R, 6R, 7S, 8R*)-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
分子式：$C_{11}H_{19}NO_9$
分子量：309.27
構造式：



性　状：本品は白色の粉末である。

22. 包装

168錠[瓶（ボトル）、バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

1) Lochmüller H. et al.: Neurology. 2019 Apr 30;92(18):e2109-e2117.
2) 社内資料：外国第Ⅲ相試験（20●●年●月●日承認、申請資料概要2.7.6.7）
3) Suzuki N. et al.: Translational Medicine Communications. 2018; 3(7)
4) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（20●●年●月●日承認、申請資料概要2.7.6.1）
5) 社内資料：外国第Ⅰ相試験（20●●年●月●日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3）
6) 佐藤雅樹ほか、薬物動態 1991; 6: 75-83
7) Cheng C. et al.: Carbohydr Res 2022; 516: 108561.
8) 社内資料：ラットにおける単回静脈内投与後の血中濃度推移、組織分布、代謝及び排泄試験（20●●年●月●日承認、申請資料概要 2.6.4.3、2.6.4.4、2.6.4.5、2.6.4.6）
9) 社内資料：国内有効性確認試験（20●●年●月●日承認、申請資料概要2.7.6.3）
10) Noguchi S. et al.: J Biol Chem. 2004 Mar 19; 279(12): 11402-7.
11) Malicdan MC. et.al.: Nat Med. 2009 Jun; 15(6): 690-5.
12) 野口悟ほか、 Brain and Nerve 2010; 62(6): 601-7.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノーベルファーマ株式会社　カスタマーセンター
〒104-0033　東京都中央区新川1-17-24
フリーダイヤル：0120-003-140

25. 保険給付上の注意

必要に応じて記載

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1-17-24

NPC20240215（作成日）

目次

略語・略号一覧 2
1.8.2 効能又は効果、用法及び用量（案）の設定根拠 3
1.8.2.1 効能又は効果（案） 3
1.8.2.1.1 効能又は効果の設定根拠 3
1.8.2.1.2 効能又は効果に関連する注意及びその設定根拠 3
1.8.2.2 用法及び用量 4
1.8.2.2.1 用法及び用量の設定根拠 4
1.8.2.2.2 用法及び用量に関連する注意 4

略語・略号一覧

略語･略号	内容
GNE 又は GNE/MNK	glucosamine (UDP- *N* -acetyl)-2-epimerase / *N* -acetylmannosamine kinase 又は UDP-acetylglucosamine 2-epimerase/acetylmannosamine kinase
SA-ER 錠	本剤、アセノイラミン酸徐放錠、*N*-アセチルノイラミン酸徐放錠、シアル酸徐放錠（sialic acid extended release）

1.8.2 効能又は効果、用法及び用量（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

4. 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

1.8.2.1.1 効能又は効果の設定根拠

以下のように、本剤1回2 g、1日3回投与で実施した国内Ⅱ/Ⅲ相臨床試験及び国内有効性確認試験において、GNEミオパチー患者で筋力低下の進行抑制作用が認められた。また、有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、本剤投与の中止又は中断（休薬）を必要とする有害事象も認めなかった。このことより、本剤の効能又は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設定した。

1.8.2.1.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験）

主要評価項目である上肢筋力合計点数の最終評価時点（治療期48週）の変化量の平均値（95%信頼区間）は、SA-ER群で-0.08 kg（-2.13～1.97）、プラセボ群で-5.08 kg（-10.45～0.30）であった。上肢筋力合計点数は、最終評価時点において、SA-ER群に比べプラセボ群でより大きく低下し、群間差の最小二乗平均値（95%信頼区間）はANCOVAでは4.78 kg（-0.31～9.87）（P=0.0635）であった。GEE反復測定解析での治療期48週における群間差は4.69 kg（1.84～7.54）であった（P=0.0013）。

有害事象のほとんどは軽度又は中等度で臨床的に大きな問題とはならなかった。重篤な有害事象として胎児死亡を1件認めた。この胎児死亡については、治験薬との関連性は低いと考えられたが、完全に否定されなかった。他には重篤又はグレード3（重度）以上の有害事象は認めなかった。また、治験薬投与の中止又は中断（休薬）を必要とする有害事象も認めなかった。

1.8.2.1.1.2 国内有効性確認試験（多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験）

主要評価項目である治療期48週時の上肢筋力合計点数変化量（平均値±標準誤差）は、SA-ER群で-0.115±1.091 kg、プラセボ群で-2.625±1.726 kgであり、その差及びその95%信頼区間は2.510（-1.720～6.740）kgであった。

有害事象は、軽度又は中等度のものがほとんどであり、胃腸障害と筋骨格系及び結合組織障害がSA-ER群に多く認められたが、本剤との因果関係ありと判定された有害事象は1件もなく、安全性には特に問題がないと考えられた。

1.8.2.1.2 効能又は効果に関連する注意及びその設定根拠

5. 効能又は効果に関連する注意 「15.1 臨床使用に基づく情報」及び「17. 臨床試験成績」項の内容を熟知し、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、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

本剤の国内外の臨床試験成績を十分に理解した上で、医療現場において本剤投与の判断をすることが適切と考えるため設定した。

1.8.2.2 用法及び用量

6. 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。

1.8.2.2.1 用法及び用量の設定根拠

外国第Ⅱ相試験の主要評価項目である上肢筋力合計点数において、24 週時で SA-ER 6 g/日、SA-ER 3 g/日、プラセボに用量依存的な有効性が認められた。24 週時から 48 週まで、実薬群は同用量、プラセボ群は実薬２群に無作為に切り替えられ投与を継続し、SA-ER 6 g/日は 48 週まで上肢筋力合計点数の維持が認められた。また、48 週時において SA-ER 6 g/日と SA-ER 3 g/日に有意な差が認められ有効性が示唆される結果となった。さらに第Ⅱ相延長試験として１日 12 g（6 ｇ分を徐放錠、6 ｇ分を即放カプセルにて投与）の投与により有効性の増強がみられないかを検討するオープン試験が実施された。その結果、血清中遊離アセノイラミン酸濃度は増加したが、有効性の増強は大きくなく、一方で放屁、下痢、消化不良、悪心などの胃腸症状の発現頻度が増えたことから 6 g/日が至適用量と判断された。

本結果を踏まえた SA-ER 6g/日の国内Ⅱ/Ⅲ相臨床試験及び国内有効性確認試験において、主要評価項目である上肢筋力合計点数においてプラセボに比し、低下が抑制される結果が得られた。また、国内有効性確認試験では、１日３回食後（軽食含む）に経口投与する（投与間隔は約８時間が望ましい）投与法が設定されたことから、投与間隔は約８時間とすることが望ましい、とした。

以上より、本剤の用法及び用量を「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。」とした。

1.8.2.2.2 用法及び用量に関連する注意

該当なし

目次

略語・略号一覧 2
1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠 3
1.8.3.1 警告 3
1.8.3.2 禁忌 3
1.8.3.3 重要な基本的注意 3
1.8.3.4 特定の背景を有する患者に関する注意 3
1.8.3.4.1 腎機能障害患者 3
1.8.3.4.2 肝機能障害患者 3
1.8.3.4.3 妊婦 4
1.8.3.4.4 授乳婦 4
1.8.3.4.5 小児等 4
1.8.3.5 副作用 4
1.8.3.6 過量投与 5
1.8.3.7 適用上の注意 5
1.8.3.8 その他の注意 5

略語・略号一覧

略語･略号	内容
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
OAT	有機アニオン系輸送体（organic anion transporter）
MATE	多剤・毒性化合物排出（multidrug and toxin extrusion）
BCRP	薬剤排出トランスポーター蛋白（breast cancer resistance protein）

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

本剤の使用上の注意は、本剤開発時に得られた情報を基に作成した。

1.8.3.1 警告

設定すべき情報がないため、設定しなかった。

1.8.3.2 禁忌

重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し、本剤の成分に対して過敏症状の既往のある患者に対する注意として投与禁忌を設定した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.3.3 重要な基本的注意

本剤には遺伝毒性の有無が明確になっていない不純物が含まれていることについて、患者に対して十分に説明し、理解を得た上で本剤を投与することが適切と考え、以下のように設定した。

8. 重要な基本的注意
本剤には、遺伝毒性の有無が明確になっていない不純物が含まれていることを患者に十分に説明し、理解を得た上で投与すること。[15.2 参照]

1.8.3.4 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.3.4.1 腎機能障害患者

非臨床試験及び臨床試験成績から、腎機能障害患者にて特に注意が必要とされる情報がないことから、設定しなかった。また、腎機能障害患者を対象に有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

1.8.3.4.2 肝機能障害患者

非臨床試験及び臨床試験成績から、肝機能障害患者にて特に注意が必要とされる情報がないことから、設定しなかった。また、肝機能障害患者を対象に有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

1.8.3.4.3 妊婦

非臨床試験では問題のある所見はなかった。臨床試験にて副作用１例（胎児死亡）が認められている。医師は副作用と判断しているが、薬理作用等明確な根拠はなく、使用中止から発現までの経過を考えると本剤の投与に起因する可能性はほとんどないと考えられる。したがって「非臨床試験で妊娠、胎児及び出生児への影響が認められていないものであって、薬理作用からも影響が懸念されないもの。」に該当すると判断し、以下のように設定した。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

1.8.3.4.4 授乳婦

「非臨床試験で乳汁への移行が認められるが、薬理作用や曝露量等からはヒトで哺乳中の児における影響が不明であるもの。」に該当すると判断し、以下のように設定した。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。

1.8.3.4.5 小児等

小児を対象とした臨床試験は実施していないため以下の記載とした。

9.7 小児等

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

1.8.3.5 副作用

国内及び外国臨床試験にて重大な副作用に該当する情報がなかったため、「11.1 重大な副作用」は設定しなかった。また、「11.2 その他の副作用」は国内臨床試験にて認められた副作用を記載した。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
精神・神経		頭痛	
消化器	便秘、軟便	口角口唇炎	
肝臓			ALT 上昇、AST 上昇、γ-GTP 上昇 等の肝機能障害
皮膚・皮下組織		発疹	
筋骨格		四肢痛	
臨床検査		尿中蛋白陽性、尿中ケトン体陽性	

1.8.3.6 過量投与

国内臨床試験では1日6ｇまで、外国臨床試験では1日12ｇまでの使用経験があり、安全性に問題は認められていない。全臨床試験においてこれを超える用量は投与されておらず、過量投与に関する情報はないため設定しなかった。

1.8.3.7 適用上の注意

薬剤交付時の注意として、本剤は吸湿性があることから、ボトル包装品のまま患者へ提供する必要があるため、交付方法を設定した。また、本剤は徐放錠であるため服用方法について一般的な注意喚起を設定した。

薬剤投与時の注意として、本剤は製剤が大きく、通常の1回服用量である2ｇの場合において、4錠服用する必要がある。本疾患は進行に伴い、嚥下障害を合併することもあることから、服用方法に関する一般的な注意喚起を設定した。

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 本剤は吸湿性があるため、患者にはボトル包装品のまま交付すること。
14.1.2 ボトル開封後は、使用の都度、蓋をしっかりと締め、高温多湿を避けて保存するように指示すること。
14.1.3 本剤は徐放性の製剤であるため、噛まずに服用するように指示すること。
14.2 薬剤投与時の注意
本剤を飲みにくい場合には多めの水で1錠ずつ、服用させること。[9.1.1参照]

1.8.3.8 その他の注意

本剤の国内外の臨床試験成績を十分に理解した上で、医療現場において本剤投与の判断をすることが適切と考え、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外国第Ⅲ相試験成績は重要な情報と判断した。また、本剤には遺伝毒性の有無が明確になっていない不純物が含まれていることについて、患者に対して十分に説明し、理解を得た上で本剤を投与することが適切と考える。これらを踏まえ、その他の注意として以下のように設定した。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
海外において、6分間歩行試験で200m以上歩行できるGNE遺伝子変異を有する縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、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最終評価時点（治験薬投与48週）までの変化量は表1のとおりであり、プラセボ群と本剤の間に統計学的な有意差は認められなかった[1),2)]。
（表省略）
15.2 非臨床試験に基づく情報
遺伝毒性の評価が必要な不純物に対する遺伝毒性試験が実施されていない。[8参照]

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 INN

Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (r-INN)として、WHO Drug Information, Vol.6, No.3, 1992, List 32 (p.1)に以下のとおり示された。

r-INN ：aceneuramic acid

化学名：(−)-5-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-nonulosonic acid

1.9.2 JAN

平成29年10月24日付薬生薬審発1024第1号により通知された。

JAN（日本名）：アセノイラミン酸

JAN（英　名）：Aceneuramic Acid

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances*, the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 32

Lists of proposed (1–65) and recommended (1–31) international nonproprietary names can be found in Cumulative List No. 8, 1992.

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
acidum aceneuramicum aceneuramic acid	(–)-5-acetamido-3,5-dideoxy-D-*glycero*-D-*galacto*-nonulosonic acid $C_{11}H_{19}NO_9$
adapalenum adapalene	6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2-naphthoic acid $C_{28}H_{28}O_3$
albifyllinum albifylline	1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthine $C_{13}H_{20}N_4O_3$
alosetronum alosetron	2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2-[(5-methylimidazol-4-yl)methyl]-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-one $C_{17}H_{18}N_4O$
amrubicinum amrubicin	(+)-(7*S*,9*S*)-9-acetyl-9-amino-7-[(2-deoxy-β-D-*erythro*-pentopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,11-dihydroxy-5,12-naphthacenedione $C_{25}H_{25}NO_9$
amtolmetinum guacilum amtolmetin guacil	*N*-[(1-methyl-5-*p*-toluoylpyrrol-2-yl)acetyl]glycine *o*-methoxyphenyl ester $C_{24}H_{24}N_2O_5$
araprofenum araprofen	(±)-*p*-(*o*-carboxyanilino)hydratropic acid $C_{16}H_{15}NO_4$
atenololum atenolol	2-[*p*-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]phenyl]acetamide $C_{14}H_{22}N_2O_3$

* *Official Records of the World Health Organization*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9).

薬生薬審発 1024 第 1 号
平 成 29 年 10 月 24 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

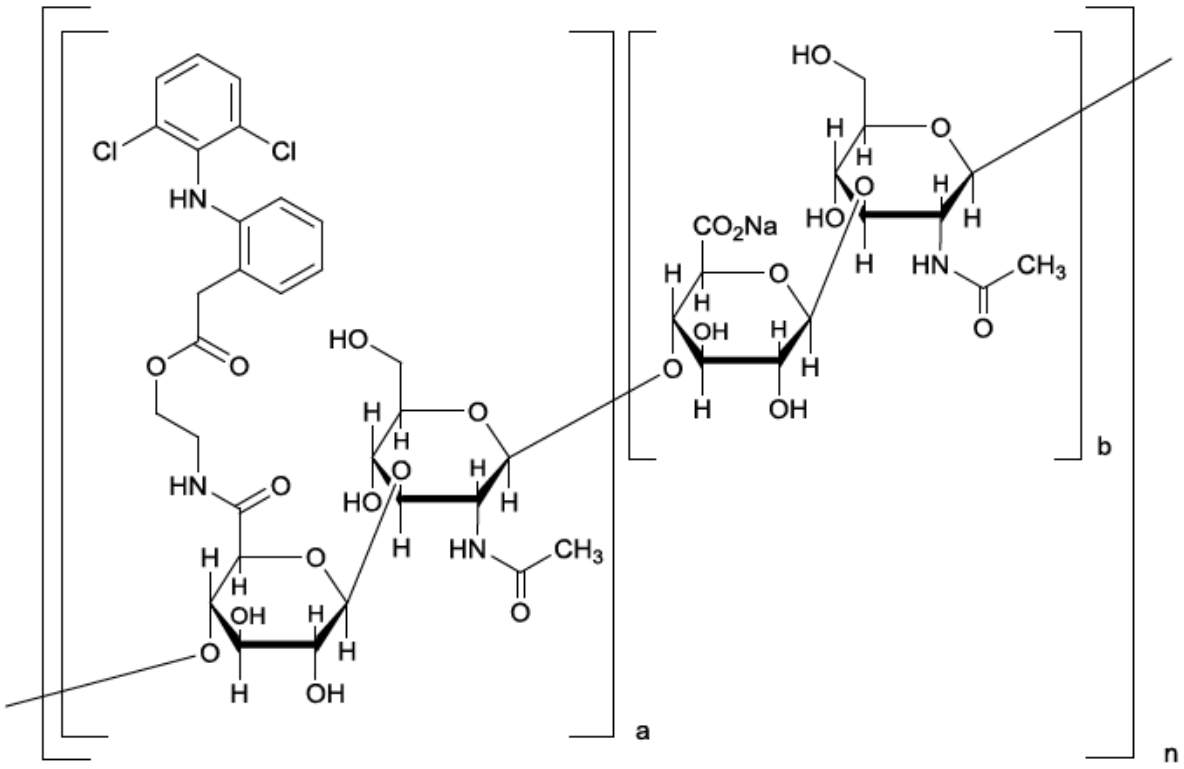
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　28-6-B11

JAN（日本名）：ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム

JAN（英　名）：Diclofenac Etalhyaluronate Sodium



$[(C_{30}H_{35}Cl_2N_3O_{12})_a(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_b]_n$

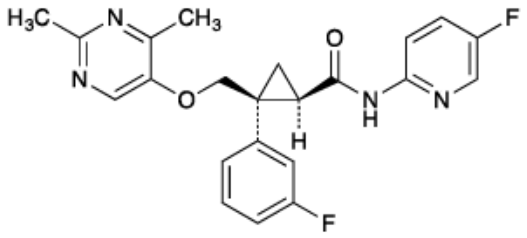
2-(2-{2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]フェニル}アセチルオキシ)エタンアミンで部分的にアミド化されたヒアルロン酸ナトリウム

Hyaluronic acid sodium salt partly amidified with 2-(2-{2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl}acetyloxy)ethanamine

登録番号　28-6-B12

JAN（日本名）：レンボレキサント

JAN（英　名）：Lemborexant



$C_{22}H_{20}F_2N_4O_2$

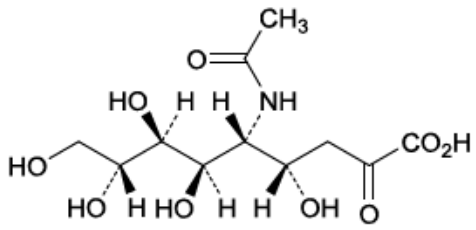
(1*R*,2*S*)-2-{[(2,4-ジメチルピリミジン-5-イル)オキシ]メチル}-2-(3-フルオロフェニル)-*N*-(5-フルオロピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

(1*R*,2*S*)-2-{[(2,4-Dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl}-2-(3-fluorophenyl)-*N*-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide

登録番号　28-6-B13

JAN（日本名）：アセノイラミン酸

JAN（英　名）：Aceneuramic Acid



$C_{11}H_{19}NO_9$

(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

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

登録番号　29-1-B2

JAN（日本名）：エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）

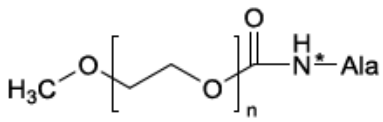
JAN（英　名）：Elapegademase (Genetical Recombination)

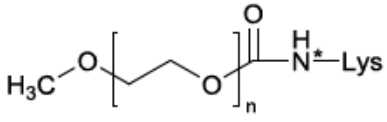
アミノ酸配列等

```
AQTPAFNKPK VELHVHLDGA IKPETILYYG RKRGIALPAD TPEELQNIIG
MDKPLSLPEF LAKFDYYMPA IAGSREAVKR IAYEFVEMKA KDGVVYVEVR
YSPHLLANSK VEPIPWNQAE GDLTPDEVVS LVNQGLQEGE RDFGVKVRSI
LCCMRHQPSW SSEVVELCKK YREQTVVAID LAGDETIEGS SLFPGHVKAY
AEAVKSGVHR TVHAGEVGSA NVVKEAVDTL KTERLGHGYH TLEDTTLYNR
LRQENMHFEV CPWSSYLTGA WKPDTEHPVV RFKNDQVNYS LNTDDPLIFK
STLDTDYQMT KNEMGFTEEE FKRLNINAAK SSFLPEDEKK ELLDLLYKAY
GMPSPA
```

A1, K8, K10, K22, K32, K53, K63, K79, K89, K91, K110, K146, K169, K170, K198, K205, K224, K231, K272, K283, K300, K311, K330, K322,K339, K340, K348：PEG 結合可能部位

ポリエチレングリコールの結合様式





* Ala残基のα-アミノ基　　* Lys残基のε-アミノ基

$C_{1797}H_{2795}N_{477}O_{544}S_{12}$　（タンパク質部分）

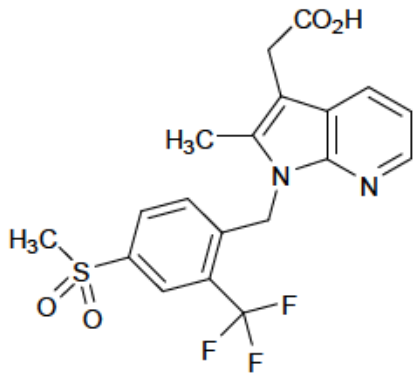
エラペグアデマーゼは，遺伝子組換えウシアデノシンデアミナーゼ類縁体であり，74 番目の Cys が Ser に置換され，平均約 13 個のメトキシポリエチレングリコール鎖（分子量：約 5,600）がカルボニル基を介して結合している（PEG 結合可能部位：Ala1 及び Lys 残基）．エラペグアデマーゼは，356 個のアミノ酸残基からなる PEG 化タンパク質（分子量：約 115,000）である．

Elapegademase is a recombinant bovine adenosine deaminase analogue in which Cys74 is substituted by Ser, to which an average of approximately 13 methoxy polyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 5,600) per mole of protein are bound via carbonyl groups (potential pegylation sites: Ala1 and Lys residues). Elapegademase is a pegylated protein (molecular weight: ca. 115,000) consisting of 356 amino acid residues.

登録番号　29-1-B4

JAN（日本名）：フェビピプラント

JAN（英　名）：Fevipiprant



$C_{19}H_{17}F_3N_2O_4S$

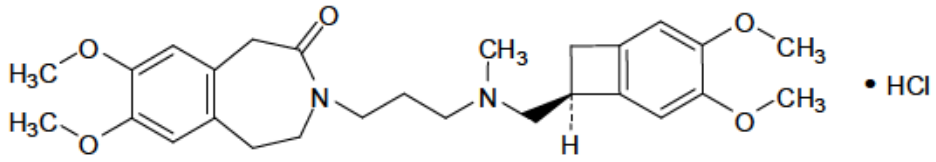
2-(1-{[4-(メタンスルホニル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-メチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-3-イル)酢酸

2-(1-{[4-(Methanesulfonyl)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-2-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)acetic acid

登録番号　29-1-B5

JAN（日本名）：イバブラジン塩酸塩

JAN（英　名）：Ivabradine Hydrochloride



$C_{27}H_{36}N_2O_5 \bullet HCl$

3-{3-[{[(7*S*)-3,4-ジメトキシビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル]メチル}(メチル)アミノ]プロピル}-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2*H*-3-ベンゾアゼピン-2-オン　一塩酸塩

3-{3-[{[(7*S*)-3,4-Dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}(methyl)amino]propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-one monohydrochloride

登録番号　29-1-B7

JAN（日本名）：デパツキシズマブ　マホドチン（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Depatuxizumab Mafodotin (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```
DIQMTQSPSS MSVSVGDRVT ITCHSSQDIN SNIGWLQQKP GKSFKGLIYH

GTNLDDGVPS RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCVQ YAQFPWTFGG

GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC
```

H 鎖

```
QVQLQESGPG LVKPSQTLSL TCTVSGYSIS SDFAWNWIRQ PPGKGLEWMG

YISYSGNTRY QPSLKSRITI SRDTSKNQFF LKLNSVTAAD TATYYCVTAG

RGFPYWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP

EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN

VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL

MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR

VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL

PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD

GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK
```

H鎖Q1：部分的ピログルタミン酸

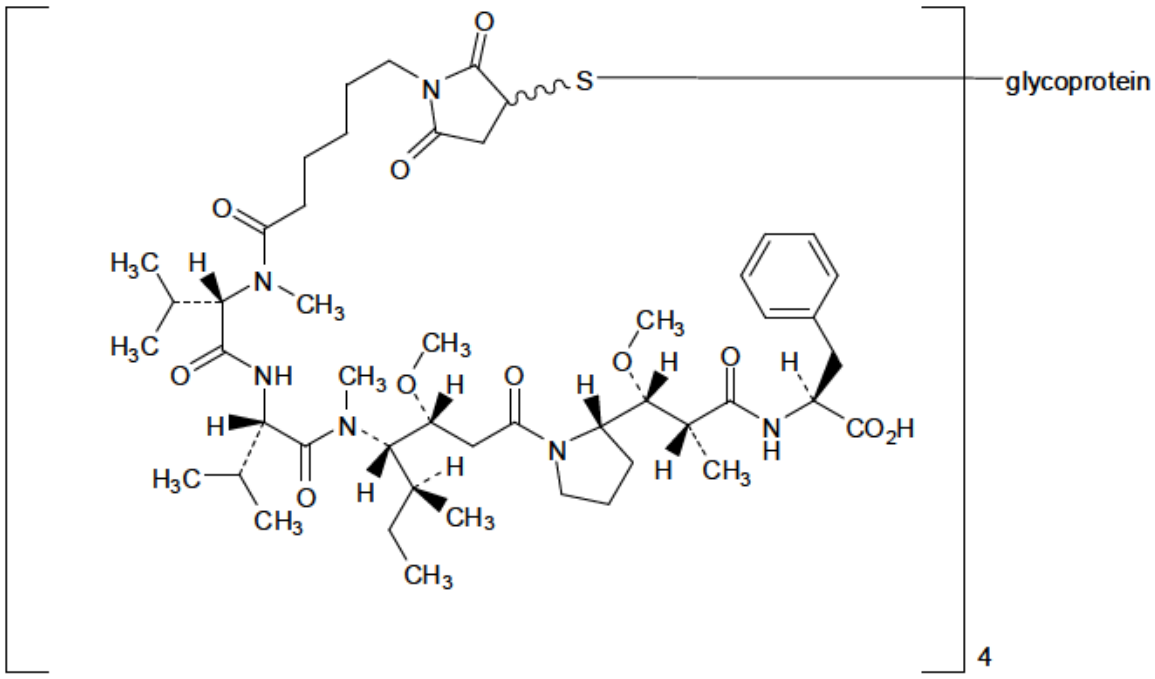
L鎖C214，H鎖C219，H鎖C225，H鎖C228：薬物結合可能部位

H鎖N296：糖鎖結合

H鎖K446：部分的プロセシング

L鎖C214 – H鎖C219，H鎖C225 – H鎖C225，H鎖C228 – H鎖C228：ジスルフィド結合

マホドチンの構造式



$C_{6428}H_{9920}N_{1704}O_{2008}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2186}H_{3383}N_{577}O_{667}S_{14}$

L 鎖 $C_{1028}H_{1581}N_{275}O_{337}S_{7}$

デパツキシズマブ　マホドチンは，抗体薬物複合体（分子量：約 151,000）であり，デパツキシズマブ（遺伝子組換えモノクローナル抗体；分子量：約 147,000）の平均 4 個の Cys 残基に，モノメチルアウリスタチン F（*N*-[(2*R*,3*R*)-3-((2*S*)-1-{(3*R*,4*S*,5*S*)-4-[(*N*-メチル-L-バリル-L-バリル)メチルアミノ]-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル}ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル]-L-フェニルアラニン）に 6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-イル)ヘキサノイル基がリンカーとして結合しているマホドチン（*N*-((2*R*,3*R*)-3-{(2*S*)-1-[(3*R*,4*S*,5*S*)-4-({*N*-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]-*N*-メチル-L-バリル-L-バリル}メチルアミノ)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル]ピロリジン-2-イル}-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン（$C_{49}H_{76}N_{6}O_{11}$：分子量：925.16））が結合している．
デパツキシズマブは，ヒト化及びキメラ抗ヒト上皮成長因子受容体 (EGFR)モノクローナル抗体であり，H 鎖はマウス抗ヒト EGFR 抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部，及びヒト IgG1 の定常部からなり，L 鎖はマウス抗ヒト EGFR 抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなる．デパツキシズマブはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．デパツキシズマブは，446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質である．

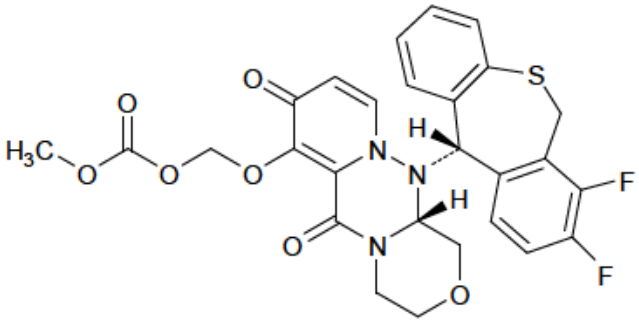
Depatuxizumab Mafodotin is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 151,000) consisting of Mafodotin (*N*-((2*R*,3*R*)-3-{(2*S*)-1-[(3*R*,4*S*,5*S*)-4-({*N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-*N*-methyl-L-valyl-L-valyl}methylamino)-3-methoxy-5-methylheptanoyl]pyrrolidin-2-yl}-3-methoxy-2-methylpropanoyl)-L-phenylalanine ($C_{49}H_{76}N_{6}O_{11}$: molecular weight: 925.16)), which is composed of monomethylauristatin F (*N*-[(2*R*,3*R*)-3-((2*S*)-1-{(3*R*,4*S*,5*S*)-4-[(*N*-methyl-L-valyl-L-valyl)methylamino]-3-methoxy-5-methylheptanoyl}pyrrolidin-2-yl)-3-methoxy-2-methylpropanoyl]-L-phenylalanine) and 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoyl linker, attached to an average of 4 Cys residues of Depatuxizumab (a recombinant monoclonal antibody; molecular weight: ca. 147,000).

Depatuxizumab is a humanized and chimeric anti-human epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody in which the H-chains are composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human EGFR antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions and the L-chains are composed of variable regions derived from mouse anti-human EGFR antibody and human IgG1 constant regions. Depatuxizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Depatuxizumab is a glycoprotein composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 446 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　29-4-B1

JAN（日本名）：バロキサビル　マルボキシル

JAN（英　名）：Baloxavir Marboxil



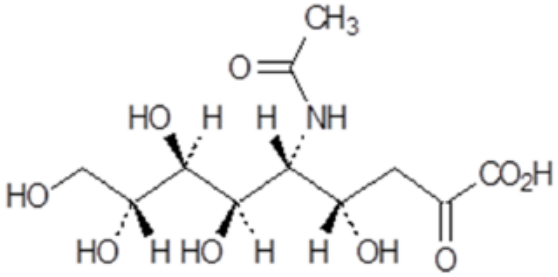
$C_{27}H_{23}F_2N_3O_7S$

炭酸({(12a*R*)-12-[(11*S*)-7,8-ジフルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[*b*,*e*]チエピン-11-イル]-6,8-ジオキソ-3,4,6,8,12,12a-ヘキサヒドロ-1*H*-[1,4]オキサジノ[3,4-*c*]ピリド[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-7-イル}オキシ)メチルメチル

({(12a*R*)-12-[(11*S*)-7,8-Difluoro-6,11-dihydrodibenzo[*b*,*e*]thiepin-11-yl]-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pyrido[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl}oxy)methyl methyl carbonate

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(4S,5R,6R,7S,8R)-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</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>GNE ミオパチーによる筋力低下の進行抑制</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>市販名：アセノベル®徐放錠 500mg
有効成分・分量：アセノイラミン酸・500 mg</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>性</td><td>最大非致死量（mg/kg）</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>雌雄</td><td>＞4000 mg/kg</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間(週)</td><td>性</td><td>投与経路・投与量(mg/kg/日)</td><td>無毒性量(mg/kg/日)</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4</td><td>雌雄</td><td>経口　0、2000</td><td>2000</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>26</td><td>雌雄</td><td>経口　0、200、600、2000</td><td>2000</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>39</td><td>雌雄</td><td>経口　0、200、600、2000</td><td>2000</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国内臨床試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、第Ⅱ/Ⅲ相延長試験、有効性確認試験）の実薬群計 30 例にみられた副作用は、便秘、軟便が各 2 例（6.7%）、口角口唇炎、口内炎、尿中蛋白陽性、尿中ケトン体陽性、四肢痛、頭痛、胎児死亡、発疹が各 1 例（3.3%）であった。なお、胎児死亡は第Ⅱ/Ⅲ相試験参加直前に妊娠していたと考えられた例で、2 週間で投与を中止したが、妊娠 5 カ月目に子宮内胎児死亡が確認されたもので、因果関係は低いと考えられたが否定できないとの判定であった。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ノーベルファーマ株式会社</td></tr>
</table>

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧
3.1 第3部目次
3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬（アセノイラミン酸、[redacted]）

資料番号	表　題	著者	評価/参考
3.2.S 原薬（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.1 一般情報（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.1.1 名称（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.1.1-1	nomenclature（米国企業の報告書）	Ultragenyx, USA	参考
3.2.S.1.1-2	rINNリスト	出版物	参考
3.2.S.1.2 構造（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.1.2-1	構造（JAN通知）	通知	参考
3.2.S.1.3 一般特性（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.1.3-1	一般特性に関する米国企業の報告書	Ultragenyx, USA	参考
3.2.S.1.3-2	融点_DSC（ロット[redacted]）	[redacted]	評価
3.2.S.1.3-3	苛酷試験試料のXRD 報告書	[redacted]	評価
3.2.S.2 製造（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.2.1 製造業者（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.2.1-1	医薬品製造業許可証（[redacted]）	業許可証	参考
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.2.2-1	製造方法及びプロセス・コントロール	ノーベルファーマ	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.2.3-1	原料試験記録[redacted]	[redacted]	参考
3.2.S.2.3-2	原料試験記録[redacted]	[redacted]	参考
3.2.S.2.3-3	[redacted]に関する文献	出版物	参考
3.2.S.2.3-4	動物由来原料に関するcertification	[redacted]	参考
3.2.S.2.3-5	溶媒・試薬等の管理	ノーベルファーマ	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.2.4-1	重要工程及び重要中間体の管理	ノーベルファーマ	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.2.5-1	PV報告書-1	[redacted]	評価
3.2.S.2.5-2	PV報告書-2	[redacted]	評価
3.2.S.2.5-3	PV報告書-3	[redacted]	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.2.6-1	製造工程の開発の経緯	ノーベルファーマ	評価
3.2.S.3 特性（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.3.1-1	構造決定報告書	[redacted]	評価
3.2.S.3.1-2	構造決定報告書	[redacted]	評価
3.2.S.3.2 不純物（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.3.2-1	不純物に関する米国企業の報告書	Ultragenyx, USA	参考
3.2.S.3.2-2	無機不純物分析（Q3D）分析法バリデーション_報告書	[redacted]	評価
3.2.S.3.2-3	無機不純物の実測_報告書	[redacted]	評価
3.2.S.3.2-4	ニトロソアミン類の混入に関する調査	[redacted]	評価
3.2.S.4 原薬の管理（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.4.1 規格及び試験方法（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.4.1-1	規格及び試験方法	ノーベルファーマ	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.4.2-1	試験方法（分析方法）	ノーベルファーマ	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.4.3-1	定量法の分析法バリデーション報告書	[redacted]	評価
3.2.S.4.3-2	類縁物質試験の分析法バリデーション報告書	[redacted]	評価
3.2.S.4.3-3	残留溶媒試験の分析法バリデーション報告書	[redacted]	評価
3.2.S.4.3-4	残留[redacted]分析法の再バリデーション報告書	[redacted]	評価
3.2.S.4.3-5	水分試験法の分析法バリデーション報告書	[redacted]	評価
3.2.S.4.3-6	残留溶媒の室内再現精度	[redacted]	評価
3.2.S.4.3-7	[redacted]の分析法バリデーション 報告書	[redacted]	評価
3.2.S.4.3-8	[redacted]の分析法バリデーション（室内再現精度）報告書	[redacted]	評価
3.2.S.4.4 ロット分析（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.4.4-1	ロット分析_試験成績書	[redacted]	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.4.5-1	ロット[redacted]のHPLCクロマトグラムの再解析結果	ノーベルファーマ	評価
3.2.S.4.5-2	ロット[redacted]のHPLCクロマトグラムの再解析結果	ノーベルファーマ	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.5-1	ロット[redacted]の試験成績書	[redacted]	評価
3.2.S.5-2	ロット[redacted]の試験成績書	[redacted]	評価
3.2.S.5-3	標準物質として用いたアセノイラミン酸の試験結果	[redacted]	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.6-1	包装資材の仕様	[redacted]	参考
3.2.S.7 安定性（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.7.1-1	安定性のまとめ及び結論	ノーベルファーマ	評価
3.2.S.7.1-2	安定性試験に用いた3ロットの品質	ノーベルファーマ	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.7.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	ノーベルファーマ	評価
3.2.S.7.3 安定性データ（アセノイラミン酸、[redacted]）			
3.2.S.7.3-1	長期保存試験中間報告書（24箇月）	[redacted]	評価
3.2.S.7.3-2	加速試験報告書	[redacted]	評価
3.2.S.7.3-3	苛酷試験（温度）報告書	[redacted]	評価
3.2.S.7.3-4	苛酷試験（湿度）報告書	[redacted]	評価
3.2.S.7.3-5	苛酷試験（光）報告書	[redacted]	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.P 製剤（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）

資料番号	表　題	著者	評価/参考
3.2.P.1 製剤及び処方（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.1-1	3.2.P.1 製剤及び処方	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.2-1	3.2.P.2 Pharmaceutical Development (Aceneuramic Acid, Prolonged Release Tablets, [redacted])	Ultragenyx	評価
3.2.P.2-2	NPC-09アセノイラミン酸錠500 mg(徐放錠)フィルムコーティング錠及び素錠の溶出挙動の同等性評価	[redacted]	評価
3.2.P.2-3	[redacted] C of A.	[redacted]	評価
3.2.P.2-4	品質リスクマネジメントの結果報告書	[redacted]	評価
3.2.P.2-5	Sialic Acid Tablets Nitrosamine Risk Assessment	[redacted]	評価
3.2.P.2-6	Risk Assessment for Sialic Acid Extended Release Tablets, 500 mg ([redacted])	[redacted]	評価
3.2.P.2-7	Elemental Impurities Risk Assessment for Sialic Acid Extended-Release Uncoated Tablets, 500 mg	[redacted]	評価
3.2.P.3 製造（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.3.1 製造者（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.3.1-1	3.2.P.3.1 製造者	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.3.2 製剤処方（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.3-2-1	3.2.P.3.2 製剤処方	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.3.3-1	3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.3.4-1	3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.3.5-1	Process Validation and/or Evaluation (Aceneuramic Acid, Prolonged Release Tablets, [redacted])	Ultragenyx	評価
3.2.P.3.5-2	3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.3.5-3	Process Performance Qualification Report Sialic Acud Extended Release Tablets, 500 mg ([redacted])	[redacted]	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.4-1	3.2.P.4 添加剤の管理	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.5 製剤の管理（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.5.1 規格及び試験方法（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.5.1-1	3.2.P.5.1 規格及び試験方法	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.5.2-2	[redacted] HPLC Assay, Related Substances, and Identification by Retention Time and UV Spectrum	[redacted]	評価
3.2.P.5.2-3	[redacted] HPLC Backend Dissolution Profile of Aceneuramic Acid in Aceneuramic Acid Prolonged Release Tablets (500 mg)	[redacted]	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.5.3-1	3.2.P.5.3.1 試験方法（分析方法）のバリデーション	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.5.3-2	[redacted] Supplemental MVR UV spectrum	[redacted]	評価
3.2.P.5.3-3	[redacted] HPLC Assay, Related Substances, and Identification by Retention Time for Sialic Acid Extended Release Tablets(500 mg) and Placebo Tablets	[redacted]	評価
3.2.P.5.3-4	[redacted] supplemental validation report HPLC Assay, Related Substances, and Identification by Retention Time for Sialic Acid Extended Release Tablets(500 mg)	[redacted]	評価
3.2.P.5.3-5	[redacted] HPLC Backend Dissolution Profile of Sialic Acid in Sialic Acid Extended Release Tablets, 500 mg	[redacted]	評価
3.2.P.5.4 ロット分析（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.5.4-1	3.2.P.5.4 ロット分析	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.5.4-2	CoAs：[redacted]	[redacted]	評価

3.2.P.5.5 不純物の特性（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.5.5-1	3.2.P.5.5 不純物の特性	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.5.5-2	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities (Aceneuramic Acid, Prolonged Release Tablets, [redacted])	Ultragenyx	評価
3.2.P.5.5-3	アセノベル徐放錠500 mgＤＮＡ反応性（変異原性）不純物の評価及び管理に関する資料	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.5.6-1	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.5.6-2	3.2.P.5.6 Justification of Specifications (Aceneuramic Acid, Prolonged Release Tablets, [redacted])	Ultragenyx	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.6-1	3.2.P.6 標準品又は標準物質	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.7-1	3.2.P.7 容器及び施栓系	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.8 安定性（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.8.1-1	3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.8.2-1	3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.8.3 安定性データ（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 安定性データ	ノーベルファーマ株式会社	評価
3.2.P.8.3-2	24 Month Stability Testing for Sialic Acid Extended Release(ER) Tablets, 500 mg(Bulk Lot: [redacted])	[redacted]	評価
3.2.P.8.3-3	24 Month Stability Testing for Sialic Acid Extended Release(ER) Tablets Bulk Lot [redacted]	[redacted]	評価
3.2.P.8.3-4	24 Month Stability Testing for Sialic Acid Extended Release uncoated Tablets Bulk lot [redacted]	[redacted]	評価
3.2.P.8.3-5	In-use stability study	[redacted]	評価
3.2.P.8.3-6	End Use Stability of Sialic Acid (500 mg) Extended-Release Tablets	[redacted]	評価
3.2.P.8.3-7	8.8 Day Stability Testing for Sialic Acid ER Tablets, Uncoated 500 mg	[redacted]	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.A その他（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）

資料番号	表　題	著者	評価/参考
3.2.A. その他（アセノベル徐放錠500 mg、錠剤）			
3.2.A-1	3.2.A.その他	ノーベルファーマ株式会社	評価

第4部　非臨床試験報告書 添付資料一覧
4.2　試験報告書
4.2.1　薬理試験
4.2.1.1　効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	文献	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.1.1-1	Reduction of UDP-N-acetylglucosamine 2-Epimerase/N-Acetylmannosamine Kinase Activity and Sialylation in Distal Myopathy with Rimmed Vacuoles	THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 2004;279(12):11402-7	-	参考	-
4.2.1.1-2	Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model	NATURE MEDICINE. 2009;15:690-5	-	参考	-
4.2.1.1-3	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーのモデルマウスと糖化合物による治療	BRAIN and NERVE. 2010;62(6):601-7	-	参考	-

4.2.1.3　安全性薬理試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.1.3-1	N-アセチルノイラミン酸の安全性薬理試験　ラットの一般症状および行動に及ぼす作用	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.1.3-2	N-アセチルノイラミン酸の安全性薬理試験　無麻酔・非拘束イヌの呼吸系および心血管系に及ぼす作用	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.1.3-3	N-アセチルノイラミン酸の安全性薬理試験　hERG電流に及ぼす作用	[redacted]	国内	評価	[redacted]

4.2.2　薬物動態試験
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.2.1-1	[^{14}C]Neu5Ac CERTIFICATE OF ANALYSIS	[redacted]	海外	参考	[redacted]
4.2.2.1-2	LC/MS/MSによるラット血清中N-アセチルノイラミン酸およびN-グリコリルノイラミン酸の濃度測定法バリデーション試験	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.2.1-3	LC/MS/MSによるラット尿中N-アセチルノイラミン酸およびN-グリコリルノイラミン酸の濃度測定法バリデーション試験	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.2.1-4	LC/MS/MSによるイヌ血清中N-アセチルノイラミン酸およびN-グリコリルノイラミン酸の濃度測定法バリデーション試験	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.2.1-5	LC/MS/MSによるウサギ血清中N-アセチルノイラミン酸およびN-グリコリルノイラミン酸の濃度測定法バリデーション試験	[redacted]	国内	評価	[redacted]

4.2.2.2　吸収

資料番号	タイトル	文献/試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.2.2-1	[^{14}C]N-アセチルノイラミン酸のラットにおける単回静脈内投与後の血中濃度推移、組織分布、代謝及び排泄	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.2.2-2	新規去痰薬Sodium 5-(acetylamino)-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonate (KI-111)の体内動態（第1報）：ラットにおける吸収、分布、代謝および排泄	薬物動態. 1991;6(2):75-83	-	参考	-
4.2.2.2-3	新規去痰薬Sodium 5-(acetylamino)-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonate (KI-111)の体内動態（第4報）：経口投与による吸収、排泄および腸内細菌による分解	薬物動態. 1991;6(2):103-8	-	参考	-
4.2.2.2-4	新規去痰薬Sodium 5-(acetylamino)-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonate (KI-111)の体内動態（第3報）：ラットにおける皮下反復投与	薬物動態. 1991;6(2):93-101	-	参考	-
4.2.2.2-5	N-アセチルノイラミン酸の薬物動態試験　－ラットに単回経口投与したのちの血中動態－	[redacted]	国内	参考	[redacted]
4.2.2.2-6	N-アセチルノイラミン酸の薬物動態試験　－イヌに単回経口投与したのちの血中動態－	[redacted]	国内	参考	[redacted]
4.2.3.2-2参照	N-アセチルノイラミン酸のラットを用いた26週間反復経口投与毒性試験	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.3.2-3参照	N-アセチルノイラミン酸のイヌを用いた39週間反復経口投与毒性試験および4週間回復性試験	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.3.5.2-4参照	LC/MS/MSによるウサギ血清中N-アセチルノイラミン酸およびN-グリコリルノイラミン酸の濃度測定試験	[redacted]	国内	参考	[redacted]

4.2.2.3　分布

資料番号	タイトル	文献/試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.2.3-1	新規去痰薬Sodium 5-(acetylamino)-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonate (KI-111)の体内動態（第2報）：ラットにおける胎仔移行性および乳汁中移行性	薬物動態. 1991;6(2):85-91	-	参考	-
4.2.2.2-1参照	[^{14}C]N-アセチルノイラミン酸のラットにおける単回静脈内投与後の血中濃度推移、組織分布、代謝及び排泄	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.2.2-2参照	新規去痰薬Sodium 5-(acetylamino)-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonate (KI-111)の体内動態（第1報）：ラットにおける吸収、分布、代謝および排泄	薬物動態. 1991;6(2):75-83	-	参考	-
4.2.2.2-4参照	新規去痰薬Sodium 5-(acetylamino)-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonate (KI-111)の体内動態（第3報）：ラットにおける皮下反復投与	薬物動態. 1991;6(2):93-101	-	参考	-

4.2.2.4　代謝

資料番号	タイトル	文献/試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.2.2-1参照	[^{14}C]N-アセチルノイラミン酸のラットにおける単回静脈内投与後の血中濃度推移、組織分布、代謝及び排泄	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.2.2-2参照	新規去痰薬Sodium 5-(acetylamino)-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonate (KI-111)の体内動態（第1報）：ラットにおける吸収、分布、代謝および排泄	薬物動態. 1991;6(2):75-83	-	参考	-
4.2.2.2-3参照	新規去痰薬Sodium 5-(acetylamino)-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonate (KI-111)の体内動態（第4報）：経口投与による吸収、排泄および腸内細菌による分解	薬物動態. 1991;6(2):103-8	-	参考	-

4.2.2.5　排泄

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.2.2-1参照	[^{14}C]N-アセチルノイラミン酸のラットにおける単回静脈内投与後の血中濃度推移、組織分布、代謝及び排泄	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.2.2-2参照	新規去痰薬Sodium 5-(acetylamino)-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonate (KI-111)の体内動態（第1報）：ラットにおける吸収、分布、代謝および排泄	薬物動態. 1991;6(2):75-83	-	参考	-
4.2.2.2-3参照	新規去痰薬Sodium 5-(acetylamino)-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonate (KI-111)の体内動態（第4報）：経口投与による吸収、排泄および腸内細菌による分解	薬物動態. 1991;6(2):103-8	-	参考	-
4.2.3.2-2参照	N-アセチルノイラミン酸のラットを用いた26週間反復経口投与毒性試験	[redacted]	国内	評価	[redacted]

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.2.6-1	In Vitro Evaluation of Aceneuramic Acid as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	[redacted]	海外	参考	[redacted]
4.2.2.6-2	In Vitro Evaluation of Aceneuramic Acid as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	海外	参考	[redacted]
4.2.2.6-3	In Vitro Evaluation of Aceneuramic Acid as an Inhibitor of Human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K and a Substrate of P-gp and BCRP	[redacted]	海外	参考	[redacted]
4.2.2.6-4	In Vitro Evaluation of Sialic Acid as an Inhibitor and Substrate of Human OCT1 Transporter	[redacted]	海外	参考	[redacted]

4.2.3　毒性試験

4.2.3.1　単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	文献/試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.1-1	MSA-110及びMSN-230のラットにおける単回経口投与毒性試験（限界試験）	[redacted]	国内	参考	[redacted]

4.2.3.2　反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.2-1	N-アセチルノイラミン酸のラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験	[redacted]	国内	参考	[redacted]
4.2.3.2-2	N-アセチルノイラミン酸のラットを用いた26週間反復経口投与毒性試験	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.3.2-2-1	Determination of Free Soluble Sialic Acid in Rat Serum and Urine by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	海外	参考	[redacted]
4.2.3.2-3	N-アセチルノイラミン酸のイヌを用いた39週間反復経口投与毒性試験および4週間回復性試験	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.3.2-3-1	Determination of Free Soluble Sialic Acid in Dog Serum and Urine by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	海外	参考	[redacted]

4.2.3.3　遺伝毒性試験

4.2.3.3.1　In Vitro試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.3.1-1	Aceneuramic Acid Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium and Escherichia coli	[redacted]	海外	評価	[redacted]
4.2.3.3.1-2	Aceneuramic Acid In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes	[redacted]	海外	評価	[redacted]

4.2.3.3.2　In Vivo試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.3.2-1	Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test of Aceneuramic Acid in Mouse Bone Marrow	[redacted]	海外	評価	[redacted]

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.5.1-1	N-アセチルノイラミン酸のラットを用いた経口投与による受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験	[redacted]	国内	評価	[redacted]

4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.5.2-1	N-アセチルノイラミン酸のラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.3.5.2-2	N-アセチルノイラミン酸のウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.3.5.2-3	「N-アセチルノイラミン酸のウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験（試験番号：[redacted]）」の胎児骨格標本を用いた骨格検査	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.2.3.5.2-4	LC/MS/MSによるウサギ血清中N-アセチルノイラミン酸およびN-グリコリルノイラミン酸の濃度測定試験	[redacted]	国内	参考	[redacted]

4.2.3.5.3　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

資料番号	タイトル	試験番号	国内外別	評価/参考	実施場所
4.2.3.5.3-1	N-アセチルノイラミン酸のラットを用いた経口投与による出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験	[redacted]	国内	評価	[redacted]

4.3　参考文献

薬理試験(2.6.2)

資料番号	タイトル	報告書/文献	国内外別	評価/参考	実施場所
4.3.1-1	Sialic acid deficiency is associated with oxidative stress leading to muscle atrophy and weakness in GNE myopathy	Human Molecular Genetics. 2017;26(16):3081-93	-	参考	-
4.3.1-2	Novel biological function of sialic acid (N-acetylneuraminic acid) as a hydrogen peroxide scavenger	FEBS Letters. 2004;561:163-6	-	参考	-
4.3.1-3	Sialic acid is an essential moiety of mucin as a hydroxyl radical scavenger	FEBS Letters. 2007;581:2473-7	-	参考	-

薬物動態試験(2.6.4)

資料番号	タイトル	報告書/文献	国内外別	評価/参考	実施場所
4.3.2-1	Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans	Pharmaceutical Research. 1993;10(7):1093-5	-	参考	-
4.3.2-2	Uptake, Metabolism and Excretion of Orally and Intravenously Administered, 14C- and 3H-Labeled N-Acetylneuraminic Acid Mixture in the Mouse and Rat	Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 1981;362(11):1495-1506	-	参考	-
4.3.2-3	Evidence of Human Milk Oligosaccharides in Cord Blood and Maternal-to-Fetal Transport across the Placenta	Nutrients. 2019;11(11):2640	-	参考	-
4.3.2-4	KEGG PATHWAY Database. ＜https://www.genome.jp/kegg/pathway.html＞ KEGG PATHWAY: Amino sugar and nucleotide sugar metabolism - Homo sapiens (human) (genome.jp)	KEGG PATHWAY Database.	-	参考	-
4.3.2-5	Convergent Pathways for Utilization of the Amino Sugars N-Acetylglucosamine, N-Acetylmannosamine, and N-Acetylneuraminic Acid by Escherichia coli	J Bacteriology. 1999;181(1):47-54	-	参考	-
4.3.2-6	Catabolism of N-Acetylneuraminic Acid, a Fitness Function of the Food-Borne Lactic Acid Bacterium Lactobacillus sakei, Involves Two Newly Characterized Proteins	Appl Environ Microbiol. 2013;79(6):2012-8	-	参考	-
4.3.2-7	Metabolism of Sialic Acid by Bifidobacterium breve UCC2003	Appl Environ Microbiol. 2014;80(14):4414-26	-	参考	-
4.3.2-8	Concentration and distribution of sialic acid in human milk and infant formulas	Am J Clin Nutr. 2001;74(4):510-5	-	参考	-
4.3.2-9	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について	平成30年7月23日付け薬生薬審発0723第4号	-	参考	-
4.3.2-10	RELATIONSHIP BETWEEN THE INHIBITION CONSTANT(K_I) AND THE CONCENTRATION OF INHIBITOR WHICH CAUSES 50 PER CENT INHIBITION (I_{50}) OF AN ENZYMATIC REACTION	Biochem Pharmacol. 1973;22(23):3099-108	-	参考	-
4.3.2-11	Intestinal and Hepatic Metabolic Activity of Five Cytochrome P450 Enzymes: Impact on Prediction of First-Pass Metabolism	J Pharmacol Exp Ther. 2006;318(3):1220-9	-	参考	-

毒性試験(2.6.6)

資料番号	タイトル	報告書/文献	国内外別	評価/参考	実施場所
4.3.3-1	新規去痰薬Sodium 5-(acetylamino)-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonate (KI-111)の体内動態（第4報）：経口投与による吸収、排泄および腸内細菌による分解	薬物動態. 1991;6(2):103-8	-	参考	-
4.3.3-2	[^{14}C]N-アセチルノイラミン酸のラットにおける単回静脈内投与後の血中濃度推移、組織分布、代謝及び排泄	[redacted]	国内	評価	[redacted]
4.3.3-3	新規去痰薬Sodium 5-(acetylamino)-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonate (KI-111)の体内動態（第1報）：ラットにおける吸収、分布、代謝および排泄	薬物動態. 1991;6(2):75-83	-	参考	-

第5部　臨床試験報告書 添付資料一覧
5.2　臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.2-1	臨床試験一覧	-	-	-	-

5.3　試験報告書及び関連情報
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.1.4-1	LC/MS/MSによるヒト血清中N-アセチルノイラミン酸およびN-グリコリルノイラミン酸の濃度測定法バリデーション試験	[redacted]	国内	参考	[redacted]
5.3.1.4-2	LC/MS/MSによるヒト血清中N-アセチルノイラミン酸の濃度測定法に関する部分バリデーション試験	[redacted]	国内	参考	[redacted]
5.3.1.4-3	LC/MS/MSによるヒト尿中N-アセチルノイラミン酸およびN-グリコリルノイラミン酸の濃度測定法バリデーション試験	[redacted]	国内	参考	[redacted]
5.3.1.4-4	NANA Serum & Urine Method Summary ([redacted])	－	外国	参考	[redacted]
5.3.1.4-5	ヒト血清中アセノイラミン酸濃度測定法バリデーション試験	[redacted]	国内	評価	[redacted]

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.2　患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.3.2-1	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーを対象としたN-アセチルノイラミン酸の薬物動態試験	シアル酸-1	国内	参考	日本
5.3.3.2-2	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーを対象としたN-アセチルノイラミン酸の薬物動態試験	シアル酸-2	国内	評価	日本
5.3.3.2-3	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Single and Repeat Doses of Sialic Acid Extended-Release (SA-ER) Tablets in Patients with Hereditary Inclusion Body Myopathy (HIBM)	UX001-CL101	外国	参考	米国

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.5.1-1	GNEミオパチー患者を対象としたNPC－09（N-アセチルノイラミン酸 の第Ⅱ/Ⅲ相試験	シアル酸-3	国内	評価	日本
5.3.5.1-2	NPC-09の有効性確認試験	NPC-09-1	国内	評価	日本
5.3.5.1-3	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Dose and Pharmacodynamic Efficacy of Sialic Acid Extended-Release (SA-ER) Tablets in Patients with GNE Myopathy or Hereditary Inclusion Body Myopathy	UX001-CL201	外国	参考	米国、イスラエル
5.3.5.1-4	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sialic Acid Extended-Release Tablets in Patients with GNE Myopathy (GNEM) or Hereditary Inclusion Body Myopathy (HIBM)	UX001-CL301	外国	参考	米国、イタリア、フランス、カナダ、英国、ブルガリア、イスラエル

5.3.5.2　非対照試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.5.2-1	GNEミオパチー患者を対象としたNPC-09（*N*-アセチルノイラミン酸）　の第Ⅱ/Ⅲ相延長試験	シアル酸-4	国内	評価	日本
5.3.5.2-2	An Open-label Phase 2 Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Sialic Acid-Extended Release (SA-ER) Tablets and Sialic Acid-Immediate Release (SA-IR) Capsules in Patients with GNE Myopathy or Hereditary Inclusion Body Myopathy	UX001-CL202	外国	参考	米国、イスラエル
5.3.5.2-3	A Phase 2 Open-label study to Evaluate the Safety of Aceneuramic Acid Extended Release (Ace-ER) Tablets in GNE Myopathy (GNEM) (also known as Hereditary Inclusion Body Myopathy (HIBM)) patients with Severe Ambulatory Impairment	UX001-CL203	外国	参考	米国、カナダ、ブルガリア
5.3.5.2-4	A Phase 3b Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Aceneuramic Acid Extended-Release (Ace-ER) Tablets in Patients with GNE Myopathy (GNEM) or Hereditary Inclusion Body Myopathy (HIBM)	UX001-CL302	外国	参考	米国、イタリア、フランス、カナダ、英国、ブルガリア、イスラエル

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.5.3-1	NPC-09統合解析	npc_09_iss_ise_result	国内	評価	日本

5.3.5.4　その他の試験報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.5.4-1	A Pilot Testing Protocol to Assess Physical Function and Strength in Adults with Hereditary Inclusion Body Myopathy (HIBM)	UX001-CL102	外国	参考	米国
5.3.5.4-2	Pilot Study: Electrical Impedance Myography in Hereditary Inclusion Body Myositis	UX001-CL103	外国	参考	米国
5.3.5.4-3	GNE-Myopathy Disease Monitoring Program (GNEM-DMP): A Registry and Prospective Observational Natural History Study to Assess GNE-Myopathy or Hereditary Inclusion Body Myopathy (HIBM)	UX001-CL401	外国	参考	米国、カナダ、英国、ブルガリア、フランス

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録（国内）

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.3.7-1	症例一覧表	-	国内	評価	日本
5.3.7-2	有害事象一覧表	-	国内	評価	日本
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧	-	国内	評価	日本
5.3.7-4	臨床検査値異常変動症例一覧表	-	国内	評価	日本
5.3.7-5	臨床検査値変動図	-	国内	評価	日本

5.4　参考文献
5.4.1 CTD2.5で引用した文献又は報告書

資料番号	タイトル	報告書／文献	国内外別	評価／参考	実施場所
5.4.1-1	The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy.	Nat Genet. 2001 Sep;29(1):83-7.	-	参考	-
5.4.1-2	Essentials of Glycobiology. 2nd edition. Chapter 14 Sialic acids	Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1920/	-	参考	-
5.4.1-3	Advances in the biology and chemistry of sialic acids.	ACS Chem Biol. 2010 Feb 19;5(2):163-76.	-	参考	-
5.4.1-4	A Gne knockout mouse expressing human GNE D176V mutation develops features similar to distal myopathy with rimmed vacuoles or hereditary inclusion body myopathy.	Hum Mol Genet. 2007 Nov 15;16(22):2669-82. Epub 2007 Aug 18.	-	参考	-
5.4.1-5	Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model.	Nat Med. 2009 Jun;15(6):690-5.	-	参考	-
5.4.1-6	Nonaka myopathy is caused by mutations in the UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/Nacetylmannosamine kinase gene (GNE).	J Hum Genet 2002;47:77-79.	-	参考	-
5.4.1-7	Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy.	Neurology 2002;59:1689-1693.	-	参考	-
5.4.1-8	Distal myopathy with rimmed vacuoles: novel mutations in the GNE gene.	Neurology. 2002 Aug 13;59(3):451-4.	-	参考	-
5.4.1-9	A novel mutation in the GNE gene and a linkage disequilibrium in Japanese pedigrees.	Ann Neurol. 2002 Oct;52(4):516-9.	-	参考	-
5.4.1-10	Sialylation is essential for early development in mice.	Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Apr 16;99(8):5267-70.	-	参考	-
5.4.1-11	Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations.	J Neurol Sci. 2012 Jul 15;318(1-2):100-5.	-	参考	-

5.4.1-12	[Sialic Acid supplementation therapy for distal myopathy with rimmed vacuoles].	Brain Nerve. 2012 Mar;64(3):255-61.	-	参考	-
5.4.1-13	Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation.	J Neurol Sci 1981;51:141-155.	-	参考	-
5.4.1-14	Autosomal recessive distal muscular dystrophy: a comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation.	Ann Neurol. 1985 Jan;17(1):51-9.	-	参考	-
5.4.1-15	[Distribution of skeletal muscle involvement in distal myopathy with rimmed vacuoles: a clinical and computed tomographic study].	Rinsho Shinkeigaku. 1986 Nov;26(11):1174-81.	-	参考	-
5.4.1-16	GNE myopathy: a prospective natural history study of disease progression.	Neuromuscul Disord. 2014 May;24(5):380-6.	-	参考	-
5.4.1-17	"Rimmed vacuole myopathy" sparing the quadriceps. A unique disorder in Iranian Jews.	J Neurol Sci. 1984 Apr;64(1):33-43.	-	参考	-
5.4.1-18	Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan.	Orphanet J Rare Dis. 2014 Oct 11;9:150.	-	参考	-
5.4.1-19	Distal myopathy with rimmed vacuole formation. A follow-up study.	Brain. 1989 Feb;112 (Pt 1):65-83.	-	参考	-
5.4.1-20	Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles).	Neuromuscul Disord. 2013 Jan;23(1):84-8.	-	参考	-
5.4.1-21	[Sialic Acid Replacement Therapy for Distal Myopathy with Rimmed Vacuoles].	Brain Nerve. 2015 Sep;67(9):1115-23.	-	参考	-
5.4.1-22	Hereditary inclusion-body myopathy associated with cardiomyopathy: report of two siblings.	Muscle Nerve. 2011 Jan;43(1):133-6.	-	参考	-
5.4.1-23	[Eludication of pathomechanism of and development of therapy for autophagic vacuolar myopathies].	Rinsho Shinkeigaku. 2010 Jan;50(1):1-6.	-	参考	-
5.4.1-24	筋線維に高度な空胞変性を伴ったdistal myopathyの1病型.	神経内科 1980;12:40-47.	-	参考	-
5.4.1-25	[ABC in muscle pathology].	Rinsho Shinkeigaku. 2011 Sep;51(9):669-76.	-	参考	-

5.4.1-26	Twisted tubulofilaments of inclusion body myositis muscle resemble paired helical filaments of Alzheimer brain and contain hyperphosphorylated tau.	Am J Pathol. 1994 Jan;144(1):177-87.	-	参考	-
5.4.1-27	Muscle fiber degeneration in distal myopathy with rimmed vacuole formation.	Acta Neuropathol. 1995;89(1):29-34.	-	参考	-
5.4.1-28	Hereditary inclusion body myopathy maps to chromosome 9p1-q1.	Hum Mol Genet. 1996 Jan;5(1):159-163.	-	参考	-
5.4.1-29	A bifunctional enzyme catalyzes the first two steps in N-acetylneuraminic acid biosynthesis of rat liver. Purification and characterization of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase.	J Biol Chem. 1997 Sep 26;272(39):24313-8.	-	参考	-
5.4.1-30	A bifunctional enzyme catalyzes the first two steps in N-acetylneuraminic acid biosynthesis of rat liver. Molecular cloning and functional expression of UDP-N-acetyl-glucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase.	J Biol Chem. 1997 Sep 26;272(39):24319-24.	-	参考	-
5.4.1-31	Reduction of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase activity and sialylation in distal myopathy with rimmed vacuoles.	J Biol Chem. 2004 Mar 19;279(12):11402-7. Epub 2004 Jan 5.	-	参考	-
5.4.1-32	Hypoglycosylation of alpha-dystroglycan in patients with hereditary IBM due to GNE mutations.	Mol Genet Metab. 2004 Mar;81(3):196-202.	-	参考	-
5.4.1-33	Distal myopathy with rimmed vacuoles: impaired O-glycan formation in muscular glycoproteins.	Am J Pathol. 2005 Apr;166(4):1121-30.	-	参考	-
5.4.1-34	NCAM is hyposialylated in hereditary inclusion body myopathy due to GNE mutations.	Neurology 2006;66:755-758.	-	参考	-
5.4.1-35	Hyposialylation of neprilysin possibly affects its expression and enzymatic activity in hereditary inclusion-body myopathy muscle.	J Neurochem. 2008 May;105(3):971-81.	-	参考	-
5.4.1-36	Ganglioside GM3 levels are altered in a mouse model of HIBM: GM3 as a cellular marker of the disease.	PLoS One. 2010 Apr 7;5(4):e10055.	-	参考	-
5.4.1-37	GNE myopathy: current update and future therapy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Apr;86(4):385-92.	-	参考	-

5.4.1-38	Sialic acid deficiency is associated with oxidative stress leading to muscle atrophy and weakness in GNE myopathy.	Hum Mol Genet. 2017 Aug 15;26(16):3081-3093.	-	参考	-
5.4.1-39	Hereditary inclusion body myopathy: the Middle Eastern genetic cluster.	Neurology. 2003 May 13;60(9):1519-23.	-	参考	-
5.4.1-40	Phenotypic stratification and genotype-phenotype correlation in a heterogeneous, international cohort of GNE myopathy patients: First report from the GNE myopathy Disease Monitoring Program, registry portion.	Neuromuscul Disord. 2018 Feb;28(2):158-168.	-	参考	-
5.4.1-41	GNE genotype explains 20% of phenotypic variability in GNE myopathy.	Neurol Genet. 2019 Feb 1;5(1):e308.	-	参考	-
5.4.1-42	UDP-GlcNAc 2-Epimerase/ManNAc Kinase (GNE): A Master Regulator of Sialic Acid Synthesis.	Top Curr Chem. 2015; 366:97-137.	-	参考	-
5.4.1-43	Mutations in the human UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase gene define the disease sialuria and the allosteric site of the enzyme.	Am J Hum Genet. 1999 Jun;64(6):1563-9.	-	参考	-
5.4.1-44	Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy.	Hum Mutat. 2014 Aug;35(8):915-26.	-	参考	-
5.4.1-45	GNE Myopathy: Etiology, Diagnosis, and Therapeutic Challenges.	Neurotherapeutics. 2018 Oct;15(4):900-914.	-	参考	-
5.4.1-46	Primary structure and expression analysis of human UDP-N-acetyl-glucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase, the bifunctional enzyme in neuraminic acid biosynthesis.	FEBS Lett. 1999 Jul 9;454(3):341-4.	-	参考	-
5.4.1-47	Selective loss of either the epimerase or kinase activity of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase due to site-directed mutagenesis based on sequence alignments.	J Biol Chem 1999; 274:28771-28778.	-	参考	-
5.4.1-48	Evidence for dynamic interplay of different oligomeric states of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase by biophysical methods.	J Mol Biol. 2007 Jun 8;369(3):746-58. Epub 2007 Mar 21.	-	参考	-
5.4.1-49	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	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	-	参考	-

5.4.1-50	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーとは	遠位型ミオパチーガイドブック 2018:11 - 13. https://npopadm.com/guidebook/	-	参考	-
5.4.1-51	神経・筋疾患登録システム Remudy	http://www.remudy.jp/regist_entry/	-	参考	-
5.4.1-52	Hereditary inclusion body myopathy: a decade of progress.	Biochim Biophys Acta. 2009 Sep;1792(9):881-7. Epub 2009 Jul 24. Review.	-	参考	-
5.4.1-53	Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy.	Ann Neurol. 2013 Nov;74(5):637-47.	-	参考	-
5.4.1-54	Phase I Clinical Trial Results of Aceneuramic Acid for GNE Myopathy in Japan.	Translational Medicine Communications 2018; 3(7).	-	参考	-
5.4.1-55	Aceneuramic Acid Extended Release Administration Maintains Upper Limb Muscle Strength in a 48-week Study of Subjects with GNE Myopathy: Results from a Phase 2, Randomized, Controlled Study.	J Neuromuscular Diseases 3 (2016) 49-66	-	参考	-
5.4.1-56	A phase 3 randomized study evaluating sialic acid extended-release for GNE myopathy.	Neurology. 2019 Apr 30;92(18):e2109-e2117.	-	参考	-
5.4.1-57	Chemical diversity in the sialic acids and related alpha-keto acids: an evolutionary perspective.	Chem Rev. 2002 Feb;102(2):439-69. Review.	-	参考	-
5.4.1-58	Sialic acids in human health and disease.	Trends Mol Med. 2008 Aug;14(8):351-60.	-	参考	-
5.4.1-59	Essentials of Glycobiology. 2nd edition. Chapter 8 N-Glycans	Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1917/	-	参考	-