目次

略語・略号一覧 2
2.4 非臨床試験の概括評価 3
2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 4
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 4
2.4.2.2 副次的薬理試験 5
2.4.2.3 安全性薬理試験 5
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 5
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.3.1 吸収 5
2.4.3.2 分布 6
2.4.3.3 代謝 6
2.4.3.4 排泄 7
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 7
2.4.4 毒性試験 7
2.4.4.1 単回投与毒性試験 7
2.4.4.2 反復投与毒性試験 8
2.4.4.3 遺伝毒性試験 8
2.4.4.4 がん原性試験 9
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 9
2.4.4.6 局所刺激性試験 10
2.4.4.7 その他の毒性試験 10
2.4.5 総括及び結論 10
2.4.6 参考文献一覧 11

略語・略号一覧

略語・略号	内容
AUC_{last}	投与後0時間から定量限界を超えた濃度が得られた最終時点までの血清中濃度―時間曲線下面積
C_{max}	最高血清中薬物濃度
DMRV	遺伝性封入体ミオパチー
CYP	チトクローム P450
GNE	ウリジン二リン酸-N-アセチルグルコサミン 2-エピメラーゼ
hERG	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
hIBM	遺伝性封入体ミオパチー
MNK	N-アセチルマンノサミンキナーゼ
Vd_{ss}	定常状態分布容積

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

アセノイラミン酸（本剤）錠 500 mg（SA-ER 錠）は、1 錠中にアセノイラミン酸 500 mg を含む徐放性製剤である。白色の素錠であり、GNE ミオパチー（縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー(DMRV)又は遺伝性封入体ミオパチー（hIBM）とも言われる）による筋力低下の進行抑制を適応症として開発された治療薬である。

GNE ミオパチーは筋肉そのものに原因があって、筋力が低下する病気（筋原性疾患）である。筋原性疾患の多くは躯幹（胸・腰のあたり）や上腕・大腿部など躯幹に近い筋（近位筋）が侵されるが、この遠位型ミオパチーは特に手指や下腿など手足の先から筋力が低下していく遺伝性筋疾患である。本邦では約 150～400 人の患者がいると推定されており、ほとんどの患者は 15～35 歳で発症する希少疾病である。

本疾病の発症メカニズムはまったく不明であったが、2001 年遠位型ミオパチーの患者で、シアル酸生合成経路の律速酵素であるウリジン二リン酸-N-アセチルグルコサミン 2-エピメラーゼ（GNE）／N-アセチルマンノサミンキナーゼ（MNK）をコードする GNE 遺伝子のミスセンス変異のあることが指摘された[1)]。これにより、生体内において十分な量のシアル酸の生合成ができず、シアル酸の供給量の不足が示唆され、薬物治療としては不足しているシアル酸を補充することにより遠位型ミオパチー患者の病態進行の改善が期待されると考えられた。

今般、国内臨床試験において本剤は GNE ミオパチーでみられる筋力の低下を抑制することが示されている（CTD2.5.4）。

非臨床試験では、薬理試験に関し、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所で実施された日本人患者から採取した筋細胞を用いた in vitro 試験及び同センターで作製された GNE ミオパチーマウスモデルを用いた in vivo 試験でのアセノイラミン酸の薬理作用を CTD 様式にまとめた。このモデルマウスは GNE ミオパチー患者の疾患の進行を非常によく再現している。

安全性薬理試験は安全性薬理試験ガイドラインに従って GLP に準拠して実施した。

薬物動態試験は、公表文献にて評価可能な項目については公表文献を使用し、一部必要な試験を実施してとりまとめた。放射性同位元素標識体を使用した吸収、分布、代謝及び排泄については、公表文献（経口投与、静脈内投与、経気道投与及び皮下投与）及び実施した静脈内投与試験により評価した。非標識体の単回経口投与及び反復経口投与時の血清中濃度については、実施した単回投与試験及び毒性試験に付随するトキシコキネティクス試験（ラット、イヌ及びウサギ）により、薬物動態学的薬物相互作用については、Ultragenyx 社の実施した in vitro 試験により評価した。

毒性試験は、ラットを用いた単回投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験、細菌、ヒトリンパ球及びマウス骨髄小核を用いた遺伝毒性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施した。いずれの試験も医薬品毒性試験法ガイドラインに準拠して実施した（ただし単回投与毒性試験、ラット 4 週間反復投与毒性試験及びウサギ胚・胎児発生試験の TK 測定を除く）。なお、がん原性試験については、本剤が内因性の遊離シアル酸と同じ生

物学的作用を有すること、臨床用量は通常の全身濃度を大幅に超えるものでないことから実施の必要はないと考え実施しなかった。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

① in vitro 試験

＜添付資料 4.2.1.1-1 参＞

in vitro 試験において、日本人の DMRV/hIBM 患者から 12 種類の GNE 遺伝子変異を見出し、これを遺伝子組み換え技術を用いて COS-7 細胞に発現させたところ、シアル酸合成の初期 2 段階を担う GNE 及び MNK のどちらかの酵素活性は低下していた。DMRV/hIBM 患者から採取した初代前脛骨筋細胞ではこの酵素活性の低下に伴い、シアル酸含量も低下していた。このシアル酸含量の低下は筋細胞培養液中に 5 mmol/L アセノイラミン酸を加えることで対照群（健常人からの筋細胞）のシアル酸含量のレベルまで回復しうることが明らかとなった。

② in vivo 試験

＜添付資料 4.2.1.1-2 参、4.2.1.1-3 参＞

in vivo 試験では、まず遺伝子工学的手法によって内在性の GNE 遺伝子は破壊し、ヒト変異 GNE（p.D207V(旧称 D176V)遺伝子変異型）のみを発現する DMRV/hIBM モデルマウスを作製し、ヒトでみられるミオパチー症状の特徴を有するか否か検討した。このモデルマウスではヒトで観察されたミオパチーの症状である運動機能の低下、筋収縮力の低下、筋萎縮を観察し、また、病理観察では筋線維の大小不同、縁取り空胞や筋線維内にアミロイドなど多数のたん白質蓄積が観察された。これらの表現型や病理変化はアセノイラミン酸（20 mg/kg、経口投与））の長期投与（約 50 週間）により予防できることが明らかとなった。

③ 作用機序

DMRV/hIBM の発症メカニズムとして、シアル酸生合成経路の律速酵素である GNE/MNK をコードする GNE 遺伝子のミスセンス変異により生体内での十分なシアル酸の生合成ができず、筋萎縮が惹起され、その後、筋線維内でのアミロイドを含む様々なたん白質の蓄積と縁取り空胞の形成（自己貪食空胞の蓄積）が起こり、筋線維の変性や筋萎縮が進行して筋力の低下が生じると考えられている。また、この DMRV/hIBM モデルマウスでみられた筋萎縮及び筋線維の変性と活性酸素種（ROS）の産生増加との関連性が示唆されている[1)]。

投与したアセノイラミン酸は筋細胞内に取り込まれ、不足しているシアル酸を補うことで筋萎縮とアミロイドやポリユビキチン化たん白質などの蓄積を抑制し、筋線維の変性を防ぐことで筋力の低下抑制が期待できる。また、アセノイラミン酸によるこれらの改善作用は ROS 産生減少が寄与している可能性が示唆される。

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当する試験を実施していない。

2.4.2.3 安全性薬理試験

＜添付資料 4.2.1.3-1、4.2.1.3-2、4.2.1.3-3＞

アセノイラミン酸 20、200 及び 2000 mg/kg の経口投与はラットの一般症状、行動及び死亡に対し影響を与えなかった。

アセノイラミン酸 20、200 及び 2000 mg/kg の経口投与ではイヌの収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧及び心拍数に対し影響を与えなかった。心電図の PQ 間隔、QRS 群持続時間、QT 間隔及び QTc に対しても影響を与えなかった。

呼吸器系機能に関しては、イヌの呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対しアセノイラミン酸 20、200 及び 2000 mg/kg の経口内投与は影響を与えなかった。

アセノイラミン酸の 6×10^{-4}、2×10^{-3}、6×10^{-3} 及び 2×10^{-2} mol/L を適用し、hERG 電流に対する作用を検討した。アセノイラミン酸の 6×10^{-4}、2×10^{-3} 及び 6×10^{-3} mol/L の添加による hERG 電流の阻害率はそれぞれ 2.4、0.1 及び 5.6%であった。アセノイラミン酸 2×10^{-2} mol/L は、リーク電流が 100 pA 以上になったため評価できなかった。陽性対照薬の E-4031 は 1×10^{-7} mol/L において 92.2%の阻害率を示した。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験を実施していない。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

＜添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2 参、4.2.2.2-3 参、4.2.2.2-4 参、4.2.2.2-5 参、4.2.2.2-6 参、4.2.3.2-2、4.2.3.2-3、4.2.3.5.2-4 参＞

[^{14}C]標識したアセノイラミン酸（0.08 mg/kg）をラットに単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は、投与後 3 時間に C_{max} に達した後緩やかに低下し、投与後 24 時間には検出限界以下となった。このとき、尿及び呼気に投与放射能の 6.1%及び 62.4%がそれぞれ排泄され、少なくとも 68.5%（呼気及び尿中排泄率の合計）の放射能が吸収された。一方、[^{14}C]標識したアセノイラミン酸（20 mg/kg）をラットに静脈内投与したとき、投与放射能の大部分が速やかに未変化体として尿中に排泄された。このことから、経口投与において尿に排泄された 6.1%がアセノイラミン酸の吸収率を反映するものと考えられ、アセノイラミン酸の経口吸収率は低いことが示唆された。また、ラットに非標識アセノイラミン酸（200、600 及び 2000 mg/kg）を反復経口投与したときの尿中排泄率が投与量の 1%程度であったことからも、アセノイラミン酸の吸収率の低いことが支持された。

血清中には高濃度の内因性アセノイラミン酸が存在しており、アセノイラミン酸を経口投与後の血清中アセノイラミン酸濃度は、ラットでは 2000 mg/kg まで、イヌ及びウサギでは 600 mg/kg まで、投与前に比較して上昇が見られなかった。イヌ及びウサギに 2000 mg/kg 投与した場合には、投与前に対してそれぞれ 80～100 μg/mL 及び 40～50 μg/mL 程度の上昇が認められた。投与前後の血清中アセノイラミン酸濃度に、雌雄差はみられなかった。

2.4.3.2 分布

＜添付資料 4.2.2.2-1、添付資料 4.2.2.2-2 参、添付資料 4.2.2.2-4 参、4.2.2.3-1 参＞

[^{14}C]で標識したアセノイラミン酸（20 mg/kg）をラットに単回静脈内投与したときの血清中放射能濃度推移から求めた Vd_{ss} は 269.9 mL/kg であり、ラット細胞外容積（296.8 mL/kg）とほぼ同程度であった。また、静脈内投与（20 mg/kg）後、0.5 時間の組織中放射能は、腎臓及び膀胱を除くと血清中放射能よりも低かった。これらのことから、アセノイラミン酸の組織移行性が低いことが示された。静脈内投与後 0.5 時間から 3 時間にかけて組織中放射能は低下したが、投与後 24 時間では、投与後 3 時間と比較して組織中放射能濃度の低下はみられず、多くの組織において上昇した。投与後 24 時間までに投与放射能の 92.35 及び 0.67%が尿及び糞中にそれぞれ排泄され、屍体中残存率が 2.40%であったことから、少ない量ではあるが、アセノイラミン酸が糖たん白や糖脂質等に取り込まれ生体成分として利用されていることが推察された。アセノイラミン酸の血漿たん白結合率及び血球移行性はいずれも低いことが示された。

[^{14}C]標識したアセノイラミン酸を妊娠ラットに単回静脈内投与（0.08 mg/kg）したとき、胎仔に放射能が検出された。胎仔に移行した放射能の存在形態は不明であるが、[^{14}C]アセノイラミン酸がオリゴ糖に取り込まれ、胎仔に移行した可能性が考えられた。

2.4.3.3 代謝

＜添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2 参、4.2.2.2-3 参＞

[^{14}C]標識したアセノイラミン酸をラットに静脈内投与（20 mg/kg）又は経気道投与（0.08 mg/kg）したとき、尿中にわずかながら N-アセチルマンノサミンが検出されたことに加えて、アセノイラミン酸をマウスの組織ホモジネートとインキュベートすると N-アセチルマンノサミン、ピルビン酸及び酢酸の生成が認められたとの報告があることから、経口吸収されたアセノイラミン酸の一部は生体内において N-アセチルマンノサミンとピルビン酸に代謝され、さらにそれぞれの代謝経路に入るものと考えられる。

[^{14}C]標識したアセノイラミン酸をラットに経口投与（0.08 mg/kg）したとき呼気中に $^{14}CO_2$ が排泄された。[^{14}C]標識したアセノイラミン酸をラットに静脈内投与（20 mg/kg）又は経気道投与（0.08 mg/kg）したとき、投与放射能の大部分が未変化のアセノイラミン酸として尿中に排泄されたことから、$^{14}CO_2$ は体内では生成しないか、したとしてもわずかであろうと考えられる。また、[^{14}C]標識したアセノイラミン酸（20 mg/kg）をラット消化管内容物とインキュベートしたとき、$^{14}CO_2$ が生成したことからアセノイラミン酸は腸内細菌により代謝されることが示唆された。

2.4.3.4 排泄

＜添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2 参、4.2.2.2-3 参、4.2.2.2-4 参、4.2.2.3-1、4.2.3.2-2＞

[^{14}C]標識したアセノイラミン酸を静脈内投与（20 mg/kg）、経気道投与（0.08 mg/kg）及び皮下投与（0.08 mg/kg）した場合、投与した放射能の大部分が 24 時間までに尿中に排泄され、経口投与（0.08 mg/kg）の場合は 72 時間までの尿、糞及び呼気にほぼ排泄された。静脈内投与（20 mg/kg）及び経気道投与（0.08 mg/kg）したときの尿中放射能を分析したところ、大部分が未変化のアセノイラミン酸であり、わずかに N-アセチルマンノサミンの排泄が確認された。反復皮下投与（0.08 mg/kg）した場合、単回投与時と同様に、各回の投与後 24 時間までにほぼ 1 回投与量に相当する放射能が尿中に排泄された。

総胆管にカニューレを挿入した雄性ラットに[^{14}C]標識したアセノイラミン酸を経気道投与（0.08 mg/kg）したとき、投与後 6 時間までの胆汁中に放射能は検出されなかった。なお、ラットに[^{14}C]標識したアセノイラミン酸を経気道投与したときの放射能の尿中排泄率が 99.8%であったことから、経気道投与におけるアセノイラミン酸の吸収率はほぼ 100%であると考えられる。

授乳ラットに[^{14}C]標識したアセノイラミン酸を単回静脈内投与したとき、乳汁中に放射能が検出された。乳汁中には遊離のシアル酸やシアリルラクトースを含む多くのオリゴ糖が存在していることが知られていることから、授乳ラットに投与した[^{14}C]アセノイラミン酸が遊離体として、あるいはオリゴ糖に取り込まれ、乳汁に移行したものと考えられた。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

＜添付資料：4.2.2.6-1 参、4.2.2.6-2 参、4.2.2.6-3 参、4.2.2.6-4 参＞

アセノイラミン酸の CYP 分子種に対する阻害作用及び誘導作用並びに薬物トランスポーターに対する阻害作用及び輸送能について、ヒト試料を用いた in vitro 試験により評価した。その結果、アセノイラミン酸は高濃度において CYP3A4 をわずかに阻害及び誘導する傾向がみられた。しかしながら、臨床用量におけるアセノイラミン酸の血清中濃度及び推定消化管内濃度との比較から、CYP や薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

＜添付資料：4.2.3.1-1 参＞

ラットに、アセノイラミン酸及びそのナトリウム塩の 0 及び 4000 mg/kg/day を単回経口投与し、その毒性について検討した。

アセノイラミン酸及びそのナトリウム塩ともに一過性の下痢便が認められたが、死亡はみられなかった。ラットの最大非致死量は 4000 mg/kg/day 以上であった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

＜添付資料 4.2.3.2-1 参、4.2.3.2-2、4.2.3.2-2-1、4.2.3.2-3、4.2.3.2-3-1＞

アセノイラミン酸をラットに 4 及び 26 週間、イヌに 39 週間反復経口投与し、その毒性について検討した。

ラットの 4 週間反復経口投与毒性試験（0、2000 mg/kg/day）では、薬物投与群に死亡はみられず、全身毒性を示唆する変化も認められなかった。無毒性量は、雌雄とも 2000 mg/kg/day であった。

ラットの 26 週間反復経口投与毒性試験（0、200、600、2000 mg/kg/day）では、いずれの投与量においても死亡はみられなかった。2000 mg/kg/day では軟便が観察されたが、いずれの検査にも特記すべき所見はみられなかった。回復期間中にも変化はなかった。アセノイラミン酸の曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は、雌雄とも用量依存的な増加はみられなかった。初回投与と比べた最終投与時の曝露量にも各薬物投与群で差はなく、性差も認められなかった。代謝物である N-グリコリルノイラミン酸についても同様の傾向がみられた。最終投与時の血清中遊離アセノイラミン酸量（C_{max}）は、2000 mg/kg/day の雄で 19.9 μg/mL、雌で 6.9 μg/mL（総アセノイラミン酸の曝露量の 1～2%）であった。投与期間中の尿中排泄量は、雌雄とも 600 mg/kg/day 以下では明確な差はなかったが、2000 mg/kg/day では顕著な増加がみられた。無毒性量は、雌雄とも 2000 mg/kg/day であった。

イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験（0、200、600、2000 mg/kg/day）では、いずれの投与量においても死亡はみられなかった。600 mg/kg/day 以上では軟便あるいは水様便が観察された以外、特記すべき所見はみられなかった。アセノイラミン酸の曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は、雌雄とも用量依存的な増加はみられなかった。また、初回投与と比べた投与 13 週及び 39 週時の曝露量にも各薬物投与群で差はなく、性差も認められなかった。代謝物である N-グリコリルノイラミン酸についても同様の傾向であった。投与 13 週の血清中遊離アセノイラミン酸量（C_{max}）は、2000 mg/kg/day の雄で 45.2 μg/mL、雌で 69.1 μg/mL（総アセノイラミン酸の曝露量の 7～11%）であった。無毒性量は、雌雄とも 2000 mg/kg/day であった。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

＜添付資料：4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.2-1＞

ネズミチフス菌株(TA100、TA1535、TA98、TA1537)及び大腸菌株(WP2 uvrA)の 5 菌株を用いた復帰突然変異試験では突然変異誘発性は認められなかった。また、ヒトリンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験及びマウスの骨髄小核試験のいずれにも染色体異常誘発性は認められなかった。

2.4.4.4 がん原性試験

アセノイラミン酸は構造的に内因性アセノイラミン酸と同一であり、生理的にはほとんどが糖たん白等の構成成分として存在する。その作用機序は不足した基質を正常な生理的レベルまで補充することにある。臨床用量で増加する遊離アセノイラミン酸濃度は通常の全身濃度を大幅に超えるものでないことが明らかにされている。非臨床毒性試験では、ラット 6 ヵ月又はイヌ 9 ヵ月までの反復投与毒性試験で増殖性病変を認めず、遺伝毒性も認められていない。また、ICH S1A「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイドライン」において、内因性物質の補充療法には一般的に発がん性試験は必要でないとされていることから実施しなかった。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

＜添付資料：4.2.3.5.1-1、4.2.3.5.2-1、4.2.3.5.2-2、4.2.3.5.2-3、4.2.3.5.2-4 参、4.2.3.5.3-1＞

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（アセノイラミン酸投与量：0、200、600、2000 mg/kg/day）では、雌雄とも試験期間を通して死亡はみられなかった。2000 mg/kg/day の雌雄で軟便が散見された。帝王切開時検査において、黄体数、着床数、着床前死亡率及び生存胚数に薬物投与の影響は認められなかった。無毒性量は、雌雄の親動物の一般毒性、生殖能及び初期胚発生に対しては 2000 mg/kg/day であった。

ラットの胚・胎児発生に関する試験（アセノイラミン酸投与量：0、200、600、2000 mg/kg/day）では、試験期間を通して死亡はみられなかった。母動物の一般状態、体重、摂餌量及び剖検に異常はなく、帝王切開時検査では、黄体数、着床数、着床前及び着床後死亡率、生存胎児数、性比、生存胎児体重に薬物投与の影響は認められなかった。胎児の形態学的検査（外表、内臓及び骨格検査）、生存胎児体重及び骨化進行度にも薬物投与の影響は認められなかった。無毒性量は、母動物及び胚・胎児発生に対しては 2000 mg/kg/day であった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験（アセノイラミン酸投与量：0、600、2000 mg/kg/day）では、薬物投与に起因した死亡はみられず、母動物の一般状態、体重、摂餌量及び剖検に異常は認められなかった。帝王切開時検査では、黄体数、着床数、着床前及び着床後死亡率、生存胎児数、性比、生存胎児体重に薬物投与の影響は認められなかった。胎児の形態学的検査（外表、内臓及び骨格検査）、生存胎児体重及び骨化進行度にも薬物投与の影響は認められなかった。アセノイラミン酸の曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は、初回投与後（妊娠 6 日）及び最終投与後（妊娠 18 日）とも用量増加に伴う増加は認められず、また、反復投与後の曝露量にも大差はなかった。代謝物である N-グリコリルノイラミン酸についても同様の傾向がみられた。無毒性量は、母動物及び胚・胎児発生に対していずれも 2000 mg/kg/day であった。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（アセノイラミン酸投与量：0、200、600、2000 mg/kg/day）では、試験期間を通して死亡はみられなかった。母動物では投与初期から妊娠期間及び哺育期間を通して体重及び摂餌量に変化はみられず、妊娠期間、着床痕数、出産率、分娩、哺育及び剖検にも異常はなかった。出生児では、分娩時検査、一般状態、体重、発育分化などに異常はなく、離乳前の機能検査、剖検、運動協調性、学習能

力、情動性及び生殖能に及ぼす薬物投与の影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性、出生児及び母動物の生殖機能に対しては 2000 mg/kg/day であった。

2.4.4.6 局所刺激性試験

該当する試験を実施していない。

2.4.4.7 その他の毒性試験

該当する試験を実施していない。

2.4.5 総括及び結論

薬理試験では DMRV/ hIBM 患者から採取した初代前脛骨筋細胞を用いた試験において、この細胞での GNE 及び MNK 活性の低下と、これに伴いシアル酸含量の低下が認められたが、筋細胞培養液中に 5 mmol／L アセノイラミン酸を加えることで対照群（健常人から採取した筋細胞）のシアル酸含量のレベルまでシアル酸の含量は回復することが示された。本邦において独自に開発された DMRV/hIBM モデルマウスを用いてアセノイラミン酸の作用を検討した試験では、ヒトで観察されたミオパチーの症状である運動機能の低下、筋収縮力の低下、筋萎縮を観察し、また病理観察では筋線維の大小不同、縁取り空胞や筋線維内にアミロイドなど多数のたん白質の蓄積がこのモデルマウスでも認められた。これらの病態変化はアセノイラミン酸の長期投与（約 50 週間）により予防できることが示された。安全性薬理試験ではアセノイラミン酸は中枢系、循環器及び呼吸器系、hERG 電流に対し影響を与えなかった。

薬物動態試験については、経口投与されたアセノイラミン酸はその大部分が消化管内で腸内細菌に代謝され、代謝物と共に少量の未変化体が吸収される。吸収されたアセノイラミン酸の組織移行性は低く、大部分は速やかに尿中に未変化体として排泄されるが、一部は組織に移行し生体成分（糖脂質、糖たん白等）に取り込まれるか、さらに代謝される。代謝の最初のステップは N-アセチルマンノサミンとピルビン酸への開裂である。アセノイラミン酸が薬物代謝酵素（CYP）や薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

毒性試験において、本剤のラット 26 週反復経口投与試験及びイヌ 39 週反復投与試験では、高用量投与群の軟便を除き特記すべき変化は認められず、無毒性量はいずれも最高投与量である 2000 mg/kg/day であった。両試験の総アセノイラミン酸の曝露量は、雌雄とも投与量の増加に伴う明らかな変化はみられず、初回投与後と最終投与後の曝露量にも差はなかった。血清中の遊離型アセノイラミン酸濃度は、両試験の 2000 m/kg/day 群で軽度の上昇がみられたが、血清中総アセノイラミン酸濃度に影響する程度ではないと考えられた。しかし、未変化体及び代謝物の尿中排泄量はラットの 2000 mg/kg/day 群で顕著に上昇しており、本剤は全身曝露されているものと推察された。アセノイラミン酸の毒性が極めて弱いのは、本剤が生体内成分であり糖たん白質や糖脂質の一部として結合し存在していること、経口投与された大部分は腸内

細菌により分解され、腸管吸収率が投与量の 6%と低いこと（4.2.2.2-3 参）、静脈内投与での半減期が α 相 1.5 分、β 相 22.4 分と短く、血中からの消失が速やかであること（4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2 参）が関係していると考えられる。

以上の結果から、アセノイラミン酸を摂取すると GNE ミオパチーの患者の病態の進行抑制が期待できること、そして安全性が高いことから、有効な治療薬が存在しない難病の GNE ミオパチーにおいて本剤は有益性の高い治療薬になりうると考えられる。

2.4.6 参考文献一覧

1) Cho A, Christine M, Malicdan V, Miyakawa M, Nonaka I, Nishino I and Noguchi S. 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. doi: 10.1093/hmg/ddx192. PubMed PMID:28505249.