目次

略語・略号一覧 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 3
2.7.1.1.2 アセノイラミン酸徐放錠の in vitro での製剤特性 3
2.7.1.1.3 分析法バリデーション 3
2.7.1.1.3.1 国内第Ⅰ相試験（1）で用いた分析法 3
2.7.1.1.3.2 国内第Ⅰ相試験（2）、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及びその延長試験並びに外国試験で用いた分析法 6
2.7.1.1.3.3 国内有効性確認試験で用いた分析法 7
2.7.1.2 付録 10

略語・略号一覧

略語･略号	内容
API	Atmospheric pressure ionization（大気圧イオン化法）
BSA	Bovine Serum Albumin（ウシ血清アルブミン）
CV	Coefficient of Variation（変動係数）
HPLC	High Performance Liquid Chromatography（高速液体クロマトグラフ）
IS	internal standard（内部標準）
LC/MS/MS	液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計
NANA	*N*-acetylneuramic acid（*N*-アセチルノイラミン酸）
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
RE	Relative error（相対誤差）
TK	Toxicokinetics（トキシコキネティクス）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

アセノイラミン酸は毒性試験の TK データより、吸収された後、速やかに排泄されることが予想された。このため、血清中濃度維持のためには徐放性製剤を開発するのが望ましいと推察された。ノーベルファーマ社の協業先である米国 Ultragenyx 社では、徐放性製剤の豊富な開発経験を有する[redacted]（現[redacted]）に開発を委託し、アセノイラミン酸を 325 mg及び 500 mg含有する徐放錠を開発した。

市販予定製剤はアセノイラミン酸徐放錠 500 mgであり、海外では第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、海外の第Ⅰ相試験で使用した。また、海外の第Ⅱ相延長試験では、即放カプセル剤 500 mg 及び徐放錠を合わせて使用した（2.5.2 項参照）。

一方、我が国においては、外国の開発に先立ち実施した医師主導第Ⅰ相試験においてのみ、徐放性のない即放錠（100 mg錠）を使用した。

2.7.1.1.2 アセノイラミン酸徐放錠の in vitro での製剤特性

[redacted]で開発した徐放錠の製剤特性は、溶出試験法によりその徐放性を評価し、最適な製剤処方が選定された。この製剤開発の経緯及びそれぞれの処方、製法の放出試験の結果は、（2.3.P.2.2）に示す。

2.7.1.1.3 分析法バリデーション

2.7.1.1.3.1 国内第Ⅰ相試験（1）で用いた分析法

国内第Ⅰ相試験（1）では、血清中及び尿中の総アセノイラミン酸濃度（遊離アセノイラミン酸及び糖タンパク質や糖脂質の糖鎖に結合したアセノイラミン酸を合わせた濃度）を測定した。測定法の確立及びバリデーション試験は[redacted]（[redacted]）に委託して実施した。測定方法及びバリデーション成績の概要を以下に示す。

【ヒト血清中総アセノイラミン酸濃度測定法（25 倍希釈法）】

あらかじめ生理食塩水で 25 倍に希釈したヒト血清検体に内部標準物質（Acetyl-D-neuraminic acid-1,2,3-[redacted]：以下、IS）と[redacted]を加え、約[redacted]分間、[redacted]中にて約[redacted]℃で[redacted]した（この加水分解工程で糖タンパク質や糖脂質の糖鎖末端よりアセノイラミン酸が遊離される）。加水分解後、一部を分取し、[redacted]を加えて[redacted]した[redacted]を[redacted][redacted]（[redacted]）にアプライした。[redacted]で洗浄後、アセノイラミン酸及び IS を[redacted]で溶出した。溶出液を[redacted]と混合して得られた試料を LC/MS/MS（HPLC カラム：[redacted]、[redacted]、質量分析装置：[redacted]

[redacted]）測定に供した。血清中には内因性のアセノイラミン酸が存在することから、代替マトリックスとして生理食塩水を使用した。

表 2.7.1-1 にバリデーション成績[1)]を示す。全ての項目で判定基準を満たしたことから、本分析法を用いてヒト血清中総アセノイラミン酸濃度を 1～100 μg/mL の範囲で正確かつ精度よく定量できることが確認された。

本測定法は、国内第Ⅰ相試験（1）の単回及び 1 日 3 回投与試験に使用した。

表 2.7.1-1 ヒト血清中総アセノイラミン酸濃度測定法のバリデーション成績

確認項目	結果
特異性	IS の溶出位置における夾雑ピーク面積が、定量下限標準試料（C1）中 IS ピーク面積の 0.1～0.2%
検量線の妥当性	1～100 μg/mL
定量下限	1 μg/mL 真度（%RE）：1.2%、精度（%CV）：3.7%
日内変動（生理食塩水） 添加濃度：2、10 及び 80 μg/mL	真度（%RE）：-0.9～-0.1% 精度（%CV）：0.2～2.0%
日間変動（生理食塩水） 添加濃度：2、10 及び 80 μg/mL	真度（%RE）：-0.5～0.6% 精度（%CV）：1.4～3.1%
回収率	NANA：82.2%（添加濃度：20 μg/mL） IS：66.5%～71.0%（添加濃度：50 μg/mL）
測定実測試料の安定性（4 ℃）	48 時間
短期安定性（室温）	24 時間 10 分
凍結融解安定性（-80 ℃/室温）	5 回
長期保存安定性（-20 ℃及び-80 ℃）	84 日間
希釈妥当性	25 倍

【ヒト血清中総アセノイラミン酸濃度測定法（未希釈法）】

血清検体を希釈しないで測定するため、上述した25倍希釈法の定量範囲（1～100 μg/mL）を10～1000 μg/mLに変更して、パーシャルバリデーション試験を実施した。25倍希釈しないで血清検体をそのまま使用する以外は、前処理法及びLC/MS/MS条件とも、25倍希釈法と同じである。ただし、NANAのモニターイオンのみを変更した。

表 2.7.1-2にパーシャルバリデーション成績[2)]を示す。本分析法を用いてヒト血清中総アセノイラミン酸濃度を10～1000 μg/mLの範囲で正確かつ精度よく定量できることが確認された。

本測定法は、国内第Ⅰ相試験（1）の5日間投与試験に使用した。

表 2.7.1-2 ヒト血清中総アセノイラミン酸濃度測定法のパーシャルバリデーション成績

確認項目	結果
検量線の妥当性	10～1000 μg/mL
定量下限	10 μg/mL 真度（%RE）：-8.3%、精度（%CV）：3.2%
日内変動（生理食塩水） 添加濃度：20、100及び800 μg/mL	真度（%RE）：-3.2～2.6% 精度（%CV）：0.9～1.6%
日間変動（生理食塩水） 添加濃度：20、100及び800 μg/mL	真度（%RE）：-0.9～1.7% 精度（%CV）：1.5～2.1%
回収率（添加濃度：200 μg/mL）	NANA：74.9% IS：評価していない
測定実測試料の安定性（4 ℃）	48時間

【ヒト尿中総アセノイラミン酸濃度測定法】

予め生理食塩水で10倍希釈したヒト尿に、内部標準物質（Acetyl-D-neuraminic acid-1,2,3-[redacted]：以下、IS）と[redacted]を加え、約[redacted]分間、[redacted]中にて約[redacted]℃で[redacted]した（この加水分解工程で糖タンパク質や糖脂質の糖鎖末端よりアセノイラミン酸が遊離される）。加水分解後、一部を分取し、[redacted]を加えて[redacted]した[redacted]に[redacted] vol%[redacted]を加えた試料を[redacted] [redacted]（[redacted]）にアプライし、[redacted]画分をLC/MS/MS（HPLCカラム：[redacted]、[redacted]、質量分析装置：[redacted]、[redacted]）測定に供した。尿中には内因性のアセノイラミン酸が存在することから、代替マトリックスとして生理食塩水を使用した。

表 2.7.1-3にバリデーション成績[3)]を示す。全ての項目で判定基準を満たしたことから、本分析法を用いてヒト尿中総アセノイラミン酸濃度を1～100 μg/mLの範囲で正確かつ精度よく定量できることが確認された。

表 2.7.1-3 ヒト尿中総アセノイラミン酸濃度測定法のバリデーション成績

確認項目	結果
特異性	IS の溶出位置に夾雑ピークは検出されなかった
検量線の妥当性	1～100 μg/mL
定量下限	1 μg/mL 真度（%RE）：2.3%、精度（%CV）：5.9%
日内変動（生理食塩水） 添加濃度：2、10 及び 80 μg/mL	真度（%RE）：-0.1～2.0% 精度（%CV）：3.0～4.5%
日間変動（生理食塩水） 添加濃度：2、10 及び 80 μg/mL	真度（%RE）：0.3～0.9% 精度（%CV）：2.8～3.7%
回収率	NANA：106.6%（添加濃度：20 μg/mL） IS：112.9%～117.3%（添加濃度：50 μg/mL）
測定実測試料の安定性（4 ℃）	48 時間
短期安定性（室温）	24 時間 10 分
凍結融解安定性（-80 ℃/室温）	5 回
長期保存安定性（-20 ℃及び-80 ℃）	84 日間
希釈妥当性	100 倍

2.7.1.1.3.2 国内第Ⅰ相試験（2）、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及びその延長試験並びに外国試験で用いた分析法

国内第Ⅰ相試験（2）、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及びその延長試験、全ての外国試験の血清中及び尿中遊離型アセノイラミン酸濃度、並びに尿中総アセノイラミン酸濃度は、[redacted]により測定された。[redacted]から開示された測定法の概要[4]に基づき、測定法の概要を以下に記載する。[redacted]において実施された各測定法の Full validation 試験又は Qualification 試験の成績は入手できていないが、各試験試料の測定時には QC 試料が測定され、測定値の信頼性が確認された。

【ヒト血清中遊離アセノイラミン酸濃度測定法】

ヒト血清中遊離アセノイラミン酸及び内部標準物質（[redacted]-アセノイラミン酸）は、[redacted]法により[redacted] μL のヒト血清から抽出した。[redacted]を[redacted]、[redacted]した後、[redacted]して[redacted]質量分析計を搭載した LC[redacted]/MS/MS により分析した。分析時間は約[redacted]分であった。定量範囲は 0.0400～20.0 μg/mL であった。

ヒト血清中には高濃度の内因性アセノイラミン酸が存在するため、[redacted]した[redacted]%[redacted]（[redacted]）を代替マトリックスとして使用した。0.120 μg/mL の低濃度 QC 検体は、[redacted]した[redacted]%[redacted]で調製し、中濃度（5.00 μg/mL）及び高濃度（15.0 μg/mL）の QC 検体は[redacted]にて調製した。

【ヒト尿中遊離アセノイラミン酸濃度測定法】

ヒト尿中遊離アセノイラミン酸及び内部標準物質（[redacted]-アセノイラミン酸）は、[redacted]法により[redacted] μL のヒト尿から抽出した。[redacted]を[redacted] mM [redacted]で希釈し、希釈し[redacted]を[redacted]質量分析計を搭載した LC[redacted]/MS/MS で分析した。分析時間は約[redacted]分であった。定量範囲は、1.00～200 μg/mL であった。

[redacted]を、検量線の代替マトリックスとして使用した。3.00 μg/mL の低濃度 QC 検体は[redacted]で調製し、中濃度（80.0 μg/mL）及び高濃度（150 μg/mL）の QC 検体は[redacted]で調製した。

【ヒト尿中総アセノイラミン酸濃度測定法】

ヒト尿中総アセノイラミン酸は、最初に[redacted] μL のヒト尿検体を[redacted] ℃の[redacted]で処理し、結合したアセノイラミン酸を遊離アセノイラミン酸に変換した。次に、検体を[redacted]し、[redacted]を[redacted] mM [redacted]で希釈し、希釈した[redacted]を[redacted]質量分析計を搭載した LC[redacted]/MS/MS で分析した。分析時間は約[redacted]分であった。[redacted]-アセノイラミン酸を内部標準物質として使用した。定量範囲は 5.00～400 μg/mL であった。

[redacted]を、検量線の代替マトリックスとして使用した。15.0 μg/mL の低濃度 QC 検体は[redacted]で調製し、中濃度（150 μg/mL）及び高濃度（300 μg/mL）の QC 検体は[redacted]で調製した。

2.7.1.1.3.3 国内有効性確認試験で用いた分析法

20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]より、20[redacted] 年[redacted]で[redacted]の[redacted]を[redacted]し、[redacted]の[redacted]に[redacted]するとの連絡を受けた。[redacted]でも本試験のアセノイラミン酸の濃度測定を委託可能かどうか確認したが、受託できないとの回答を受けたので、急遽国内で測定法を確立することとなった。

本試験では、血清中総アセノイラミン酸濃度も測定することにしたため、既に血清中総アセノイラミン酸濃度の測定が可能となっている[redacted]に委託して、「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」（薬食審査発 0711 第 1 号平成 25 年 7 月 11 日、以下、国内ガイドライン）に従い測定法を確立し、バリデーション試験を実施した。ヒト血清中には内因性のアセノイラミン酸が存在することから、検量線作成のマトリックスには代替マトリックスとして生理食塩水を使用した。測定方法及びバリデーション成績の概要を以下に示す。

【血清中総アセノイラミン酸濃度】

ヒト血清試料（未希釈）に内部標準物質（N-Acetyl-D-[1,2,3-[redacted]]neuraminic acid：以下、IS）及び[redacted]を加え、約[redacted]分間、[redacted]中にて約[redacted]℃で[redacted]した（この加水分解工程で糖タンパク質や糖脂質の糖鎖末端よりアセノイラミン酸が遊離される）。[redacted]後、一部を分取し、[redacted]を加えて[redacted]した上清を[redacted]、[redacted]（[redacted]）へアプライした。[redacted]で洗浄後、アセノイラミン酸及び IS を[redacted]で溶出した。溶出液に[redacted]及び[redacted]を[redacted]して得られた試料を LC/MS/MS 測定に供した。高速液体クロマトグラフィー（HPLC）は、クロマトグ

ラフとして[redacted]（[redacted]）を、カラムとして[redacted]（[redacted]×[redacted] mm、[redacted] μm、[redacted]）を使用し、[redacted]と[redacted]を用いた[redacted]で実施した。溶出液を質量分析計 LCMS[redacted]（[redacted]）へ導入し、アセノイラミン酸及び IS を multiple reaction monitoring モードで検出した。モニターイオン（m/z）は、アセノイラミン酸：[redacted]（[redacted]>[redacted]）、IS：[redacted]>[redacted]（[redacted]>[redacted]）とした。

表 2.7.1-4 にバリデーション成績[5)]を示す。全ての項目で判定基準を満たしたことから、本分析法を用いてヒト血清中総アセノイラミン酸濃度を 50～2000 μg/mL の範囲で正確かつ精度よく定量できることが確認された。

表 2.7.1-4 ヒト血清中総アセノイラミン酸測定法のバリデーション成績

確認項目	結果
加水分解率	平均値：90.6% 精度（%CV）：1.7%
選択性	IS の溶出位置に妨害ピークを認めず
検量線の直線性	50～2000 μg/mL
キャリーオーバー	キャリーオーバーを認めず
日内再現性（生理食塩水） 添加濃度：50、400 及び 1600 μg/mL	真度：92.5～99.4% 精度：2.8%以下
日内再現性（ヒト血清） 添加濃度：0 及び 1000 μg/mL	真度：99.9%（添加濃度：1000 μg/mL） 精度：1.8%以下
日間再現性（生理食塩水） 添加濃度：50、400 及び 1600 μg/mL	真度：99.1～99.9% 精度：9.9%以下
日間再現性（ヒト血清） 添加濃度：0 及び 1000 μg/mL	真度：99.4%（添加濃度：1000 μg/mL） 精度：2.3%以下
マトリックス効果 （添加濃度：1000 μg/mL）	真度：100.0% 精度：2.8%
測定実測試料の安定性（4 ℃）	48 時間
長期安定性（-20 ℃及び-80 ℃）	189 日間

【血清中遊離アセノイラミン酸濃度】

ヒト血清試料（未希釈）に内部標準物質（N-Acetyl-D-[1,2,3-[redacted]]neuraminic acid：以下、IS）を加え、[redacted]した[redacted]を[redacted]、[redacted]MG（[redacted]）へアプライした。[redacted]で洗浄後、アセノイラミン酸及び IS を[redacted]で溶出した。溶出液に[redacted]を加えた試料を[redacted]（[redacted]）にアプライし、[redacted]した画分を LC/MS/MS 測定に供した。LC/MS/MS 測定条件は、総アセノイラミン酸濃度測定法と同様とした。

表 2.7.1-5 にバリデーション成績[5)]を示す。日間再現性において判定基準を満たさなかったが、後述するように凍結融解の影響と考えられたことから、本分析法を用いてヒト血清中遊離型アセノイラミン酸濃度を 20～2000 ng/mL の範囲で正確かつ精度よく定量できることが確認された。ただし、ヒト血清中遊離型アセノイラミン酸濃度が、凍結融解の繰り返しによって上昇することが、本バリデーションにて明らかになった。そのため、遊離型アセノイラミン酸濃度測定用の凍結血清試料の融解は 1 回のみとした。また、試料の安定性に配慮して融解は水浴中で行うこととした。

表 2.7.1-5 ヒト血清中遊離型アセノイラミン酸測定法のバリデーション成績

確認項目	結果
選択性	妨害ピークを認めず（IS のみ評価）
検量線の直線性	20～2000 ng/mL
キャリーオーバー	キャリーオーバーを認めず
日内再現性（生理食塩水） 添加濃度：20 及び 50 ng/mL	真度：93.8～98.9% 精度：2.6%以下
日内再現性（ヒト血清） 添加濃度：0、200 及び 1600 ng/mL	真度：99.7～107.3%（0 ng/mL 添加を除く） 精度：5.5%以下
日間再現性（生理食塩水） 添加濃度：20 及び 50 ng/mL	真度：95.5～98.4% 精度：6.9%以下
日間再現性（ヒト血清） 添加濃度：0、200 及び 1600 ng/mL	真度：99.5～103.4%（0 ng/mL 添加を除く） 精度：5.1%以下 ただし，0 ng/mL 添加血清（ブランク血清）では，3 日間（n=15）通じての精度が 16.3%となり基準をわずかに満たさなかった。これは、凍結融解を繰り返したために 1 日目と比較して 2 日目及び 3 日目の内因性アセノイラミン酸濃度が上昇したことが原因であると考えられたことから、日間再現性に問題はないと判断した。
回収率 （添加濃度：50 及び 1600 ng/mL）	アセノイラミン酸：94.6%（50 ng/mL）、 81.7%（1600 ng/mL） IS：82.6%（1000 ng/mL）
マトリックス効果 （添加濃度：200 及び 1600 ng/mL）	真度：100.0～101.6% 精度：11.0%以下
測定実測試料の安定性（4 ℃）	48 時間
凍結融解安定性（-80 ℃）	凍結融解は 1 回のみ、融解は水浴中で行うべきであると判断した。 1600 ng/mL 添加試料では凍結融解[redacted]回までの安定性が確認されたが、0 ng/mL 添加血清（ブランク血清）では、凍結融解 2 及び 3 回目において 20%を超える濃度上昇が認められたためである（凍結融解の繰り返しが原因と考えられる）。
短期安定性（室温）	24 時間
長期安定性（-20 ℃及び-80 ℃）	189 日間
凍結融解の繰り返しが内因性遊離型アセノイラミン酸濃度に与える影響 （-80 ℃）	凍結融解により内因性遊離型アセノイラミン酸濃度は上昇した。 ＜残存率の変化＞ 凍結融解 1 回後：101.3% 凍結融解 2 回後：117.9% 凍結融解 3 回後：123.5% 凍結融解 4 回後：131.2% 凍結融解 5 回後：131.7

2.7.1.2 付録

1）最終報告書　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（試験番号：[redacted]、2010 年 9 月 28 日）（添付資料 5.3.1.4-1 参）

2）最終報告書　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（試験番号：[redacted]、2011 年 3 月 15 日）（添付資料 5.3.1.4-2 参）

3）最終報告書　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（試験番号：[redacted]、2010 年 10 月 18 日）（添付資料 5.3.1.4-3 参）

4）NANA Serum & Urine Method Summary（[redacted]）（添付資料 5.3.1.4-4 参）

5）最終報告書　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（試験番号：[redacted]、2022 年 1 月 12 日）　（添付資料 5.3.1.4-5）

目次

略語・略号一覧 2
2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 GNE ミオパチー患者を対象とした薬物動態試験の要約 6
2.7.2.2.1 国内第Ⅰ相試験（1） 6
2.7.2.2.2 国内第Ⅰ相試験（2） 10
2.7.2.2.3 外国第Ⅰ相試験 15
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.2.3.1 非投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度 20
2.7.2.3.2 単回及び反復投与後の血清中遊離アセノイラミン酸濃度 20
2.7.2.3.3 腎機能障害患者での薬物動態について 23
2.7.2.3.3.1 腎機能障害を有する患者における薬物動態の検討が不要と判断した理由 24
2.7.2.3.3.2 腎機能障害を有する患者に本剤を投与したときに臨床上問題となる可能性について 24
2.7.2.3.4 肝機能障害患者での薬物動態について 25
2.7.2.3.4.1 肝機能障害を有する患者における薬物動態の検討が不要と判断した理由 25
2.7.2.3.4.2 肝機能障害を有する患者に本剤を投与したときに臨床上問題となる可能性について 25
2.7.2.4 その他の臨床試験 25
2.7.2.4.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 26
2.7.2.4.2 国内有効性確認試験 26
2.7.2.4.3 外国第Ⅱ相試験及び外国第Ⅱ相延長試験 27
2.7.2.4.4 外国第Ⅲ相試験 28
2.7.2.4.5 外国安全性有効性検討延長試験 29
2.7.2.5 特別な試験 30
2.7.2.5.1 第Ⅱ相試験以降の有効性の評価法を検討する外国第Ⅰ相試験 30
2.7.2.5.1.1 筋力計による筋力測定（膝） 30
2.7.2.5.1.2 筋力計による筋力測定（股関節） 31
2.7.2.5.1.3 筋力計による筋力測定（上肢） 32
2.7.2.5.1.4 6 分間歩行試験(6MWT) 33
2.7.2.5.1.5 歩行速度試験 34
2.7.2.5.1.6 坐位立位変換試験 35
2.7.2.5.1.7 1 kgの負荷上腕挙げ試験 36
2.7.2.5.1.8 肺活量測定 36
2.7.2.5.1.9 神経筋疾患患者の QOL アンケート(INQoL) 36
2.7.2.5.1.10 筋ジストロフィー機能評価尺度（MDFRS） 36
2.7.2.5.1.11 結論 37
2.7.2.5.2 電気抵抗筋電図の探索試験（UX001-CL103） 37
2.7.2.6 付録 39

略語・略号一覧

略語･略号	内容
6MWT	6 分間歩行試験（6 minutes walk test）
ALS	筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis）
AUC	血漿中薬物濃度時間曲線下面積（area under the concentration-time curve ）
CK	クレアチンキナーゼ（creatine kinase）
CL	全身クリアランス（total body clearance from plasma）
C_{max}	最高濃度（maximum concentration）
FVC	強制肺活量（Forced Vital Capacity）
GNE	UDP-acetylglucosamine 2-epimerase
INQoL	神経筋疾患患者の QOL アンケート（Individualized Neuromuscular Quality of Life）
ITT	治療する意図（Intention-To-Treat）
MDFRS	筋ジストロフィー機能評価尺度（Muscular Dystrophy Functional Rating Scale）
MMT	徒手筋力検査（Manual Muscle Test）
MNK	アセチルマンノサミンキナーゼ（acetylmannosamine kinase）
MRT	平均滞留時間（mean residence time）
MVIC	最大自発的等尺性収縮（Maximal Voluntary Isometric Contraction）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
NCAM	神経細胞接着分子（neural cell adhesion molecule）
PT	基本語（Preferred Term）
SOC	器官別大分類（System Organ Class）
T_{max}	最高濃度到達時間（time of maximum concentration）
V_d	分布容積（volume of distribution）
$t_{1/2}$	半減期（half-life）
λ_z	消失速度定数（elimination rate constant）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本剤の第Ⅰ相試験はいずれもGNEミオパチー患者を対象に国内で2試験、外国で1試験が実施された。本剤の開発において健康被験者を対象に実施された臨床試験はない。他に、治験薬を投与しない評価方法検討の2試験が外国で実施された。

国内の2試験はいずれもGNEミオパチー患者を対象に医師主導治験として東北大学病院神経内科青木正志教授により行われた。患者を対象に実施したのは、アセノイラミン酸が生理的に存在し、既に実施されている動物試験で低毒性であることが確認されていること、またGNEミオパチー患者はアセノイラミン酸の産生が低下しており、健康成人とは薬物動態が異なる可能性があることを踏まえた。

最初の試験（以下、「国内第Ⅰ相試験（1）」）は国内で開発された徐放性のない即放錠（以下「即放錠」）100 mgを使用した。原薬、製剤の開発は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）の助成を得て[redacted]、即放錠を使用した。また薬物濃度の測定は血清中及び尿中で行い、遊離アセノイラミン酸とタンパク質や脂質に結合したアセノイラミン酸を合わせた総アセノイラミン酸を測定した。総アセノイラミン酸の測定は、治験薬の投与前から血清中、尿中ともに生理的にアセノイラミン酸が存在するため、生理的に存在する総アセノイラミン酸を含めたものとなった。投与は経口投与で1回800 mgを単回、1日3回、1日3回を5日間とした。本試験では、生理的に存在するアセノイラミン酸に比べて経口投与後に吸収されたアセノイラミン酸が少なかったため、血清中濃度の上昇は確認できず薬物動態パラメータは算出できなかったが、尿中排泄量の増加が確認できた。安全性では特に問題となる有害事象は認められなかった。

国内の2回目の第Ⅰ相試験（以下、「国内第Ⅰ相試験（2）」）は、外国第Ⅱ相試験の中間結果を受けて外国と同じ徐放錠（SA-ER錠）を使用して実施された。国内第Ⅰ相試験（1）の結果を受けて実施された外国第Ⅰ相試験で、徐放錠を使用し、用量相関のある血清中遊離アセノイラミン酸濃度の上昇が認められ、上肢筋力合計点数を主要評価項目とした外国第Ⅱ相試験にて6 g/日投与により有効性を示唆する成績が得られたことより、国内第Ⅰ相試験（2）開始に先立ち[redacted]は[redacted]相談（[redacted]）にて[redacted]を相談した。外国第Ⅰ相試験と同様な試験計画とし、用法用量は、外国第Ⅱ相試験の1回最高用量である2,000 mgを単回、1日3回及び1日3回を7日間投与とした。外国と同様に投与直後の本剤の薬物動態に注目することとし、血清中及び尿中遊離アセノイラミン酸を測定した。尿中濃度については総アセノイラミン酸も測定した。[redacted]した。

一方、外国では国内第Ⅰ相試験（1）の結果を受けて、Ultragenyx社が[redacted]（現[redacted]）に開発を委託した徐放錠（SA-ER錠）にて米国の2施設においてGNEミオパチー患者を対象とした外国第Ⅰ相試験を実施した。血清中濃度は遊離アセノイラミン酸を測定し、1日1,950 mgから6,000 mgまで7日間投与でおおむね用量相関のある結果が得られた。7日間反復投

与の 7 日目の平均血清中遊離アセノイラミン酸濃度は 1,950 mg、2,925 mgの低用量 2 群で非投与時の約 2 倍、4,875 mg及び 6,000 mgの高用量 2 群で非投与時の約 3 倍であった。食前投与より食後投与の方が血清中濃度の持続が得られ、高用量 2 群（4,875 mg 投与群、6,000 mg 投与群）を比較すると 325 mg錠を用いた 1 日 4,875 mg投与は、C_{max} は高いが持続が短いため、C_{max} は低いが持続が長い 500 mg錠を用いた 1 日 6,000 mgの分 3 食後投与を次相の高用量群の用法用量として採用することになった。また、Ultragenyx 社では GNE ミオパチーでない健康成人の血清中遊離アセノイラミン酸濃度を臨床試験とは独立して測定し、0～24 時間の間の各時点で総じて GNE ミオパチー患者の血清中遊離アセノイラミン酸濃度より高いことを確認した。

国内外の臨床試験で共通に使用されることになった徐放錠（SA-ER 錠）は、国内では 1 日 6 g、外国では 1 日 3 g、6 g、12 g 投与で使用された。1 日 12 g 投与は外国第Ⅱ相延長試験で検討され、徐放錠 6 g/日の他に即放カプセル 6 g/日も使用された。即放カプセルが使用されたのは、外国第Ⅰ相試験で徐放錠を用いた場合 4,875 mgと 6,000 mgで C_{max} は同程度であり、それ以上の C_{max} を徐放錠のみで実現できない可能性があったこと、イヌにおける薬物動態試験で徐放錠と即放カプセルの併用で良好な血清 AUC の上昇が得られたことを踏まえた。

国内の二つの医師主導第Ⅰ相試験、治験薬を投与しない評価方法検討の 2 試験を含む外国第Ⅰ相試験で測定された血清中遊離アセノイラミン酸濃度について、一覧表に要約した（表 2.7.2.1-1）。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験の要約

試験区分 実施計画書番号	試験の目的	試験方法	被験者数（性別）	年齢（歳、平均値、範囲）	試験薬	血清中遊離アセノイラミン酸の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）				試験報告書添付場所
						C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）	AUC_t（μg/mL*h）	$t_{1/2}$（h）	
国内第Ⅰ相試験（1） シアル酸-1	安全性、薬物動態	800 mg 単回 800 mg 1日3回 800 mg 1日3回×5日	6 （男:3、女3）	32.5 （23～39）	即放錠 100 mg	-	-	-	-	5.3.3.2-1 参
国内第Ⅰ相試験（2） シアル酸-2	安全性、薬物動態	2,000 mg 単回 2,000 mg 1日3回 2,000 mg 1日3回×7日	6 （男:3、女3）	30.7 （25～37）	SA-ER 500 mg 2,000 mg食前 (n=3)	0.35±0.21	0.23±1.2	-	-	5.3.3.2-2
外国第Ⅰ相試験 UX001-CL101	安全性、薬物動態	単回、食事の影響：650 mg、1,950 mg、2,925 mg、4,875 mg、6,000 mg 1日3回7日（1日量）：1,950 mg、2,925 mg、4,875 mg、6,000 mg	24 （男:8、女:18）	42.6 （28～60）	SA-ER 325 mg 1,950 mg食前 1,950 mg食後	0.163±0.09 0.171±0.11	4.681±2.72 6.694±2.08	1.224±0.79 1.640±0.57	3.204±0.49 1.641	5.3.3.2-3 参
					SA-ER 500 mg 6,000 mg食前 6,000 mg食後	0.351±0.14 0.324±0.12	4.333±2.94 8.667±3.93	2.592±1.41 3.934±0.83	2.455±1.06 3.714±1.07	
外国第Ⅰ相試験 UX001-CL102	有効性評価法	筋力、機能、患者報告アウトカムの様々な測定法の信頼性、感度、内容の妥当性を評価する	12 （男5、女7）	42 （30～62）	未使用	-	-	-	-	5.3.5.4-1 参
外国第Ⅰ相試験 UX001-CL103	有効性評価法	電気抵抗筋電図の測定による有効性評価の妥当性を検討する	5 （男1、女4）	不明	未使用	-	-	-	-	5.3.5.4-2 参

注）対象はすべてGNEミオパチー患者。シアル酸-1では血清中総アセノイラミン酸濃度の上昇を確認できなかった。シアル酸-2では2,000 mg単回投与時の値を示した。AUC_t、$t_{1/2}$は算出できなかった。

2.7.2.2 GNE ミオパチー患者を対象とした薬物動態試験の要約

2.7.2.2.1 国内第Ⅰ相試験（1）

（添付資料 5.3.3.2-1）

表 2.7.2.2-1 に国内第Ⅰ相試験（1）[1)]の試験計画の骨子と結果概要を示した。

表 2.7.2.2-1 国内第Ⅰ相試験（1）（治験実施計画書番号：シアル酸-1）の試験計画骨子と結果概要

治験の課題	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーを対象としたアセノイラミン酸の薬物動態試験
治験の目的	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーを対象として、アセノイラミン酸を単回、1 日 3 回及び 5 日間反復投与し、薬物動態及び安全性を検討する。
対象	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE 遺伝子の変異を確認できているもの）
試験デザイン	非対照、非盲検、単一施設試験
治験薬	本剤は、1 錠中にアセノイラミン酸として 100 mg を含有する錠剤である。
投与量 及び投与方法	第 1 段階　800 mg を単回、次いで 1 回 800 mg を 1 日 3 回投与する。 第 2 段階　800 mg を 1 日 3 回 5 日間反復投与する。
症例数	6 例（第 1 段階：単回投与 3 例、1 日 3 回投与 3 例、第 2 段階：3 例） 第 1 段階、第 2 段階は原則として同一の患者を対象とする。
治験期間	2010 年 11 月～2011 年 6 月
治験実施医療機関及び自ら治験を実施する者	東北大学病院　神経内科　教授　青木　正志 〒980-8574　宮城県仙台市青葉区星陵町 1 番 1 号
臨床試験登録 No.	NCT01236898
結果概要	臨床上問題となる有害事象は認められず、安全性には特に問題はないと考えられた。 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は認められなかった。この試験では生理的に糖タンパク質や糖脂質の糖鎖の一部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ため、検出できる程の濃度上昇が得られなかったと考えられた。なお、患者の投与前の血清中総アセノイラミン酸濃度は健康成人と同程度であった。 また、尿中濃度と尿量から算出した尿中総アセノイラミン酸排泄量を投与前後で比較したところ、のべ 9 例中 8 例で上昇しており、経口投与後、一部は吸収されアセノイラミン酸として尿中に排泄されていると考えられ、一部は筋肉組織に移行し、利用されることが期待された。

世界で最初に行われた医師主導第Ⅰ相試験であり、GNE ミオパチー患者を対象に徐放性のない即放錠の安全性及び薬物動態を検討した。即放錠を使用したのは、本治験の実施にあたり NEDO の助成を得て[redacted]。また、アセノイラミン酸は生理的にも存在し、多くは糖タンパク質や糖脂質の糖鎖の一部としてタンパク質、脂質に結合して存在し、遊離体はわずかと考えられているが、投与によりアセノイラミン酸濃度がどこまで上昇するか分からなかったため、結合体と遊離体を合わせた総アセノイラミン酸を測定することとした。さらに健康成人とアセノイラミン酸の合成能が低下している患者とでは、得られる結果が異なると考えられたこと、

食品中にも含まれ、既に得られている毒性試験情報からアセノイラミン酸の安全性は高いと考えられたことより、患者を対象として、非投与日の濃度との比較を含め検討した。800 mg 単回、800 mg 1 日 3 回及び 800 mg 1 日 3 回を 5 日、それぞれ 3 例の GNE ミオパチー患者に投与した結果、血清中総アセノイラミン酸濃度の上昇は確認できなかった（図 2.7.2.2-1、図 2.7.2.2-2)。また、尿中濃度及び尿量から算出した尿中総アセノイラミン酸排泄量はのべ 9 例中 8 例で増加し、経口投与により吸収されていると考えられた（図 2.7.2.2-3、図 2.7.2.2-4)。なお、既報告[2)]にあるように患者の血清中総アセノイラミン酸濃度は正常であった。

糖タンパク質や糖脂質の糖鎖の一部として結合し生体に存在しているアセノイラミン酸が多いこと、経口投与後の吸収率が低いこと、吸収されても排泄が早いこと、総アセノイラミン酸を測定したことより血清中濃度の上昇が確認できなかったと考えられた。

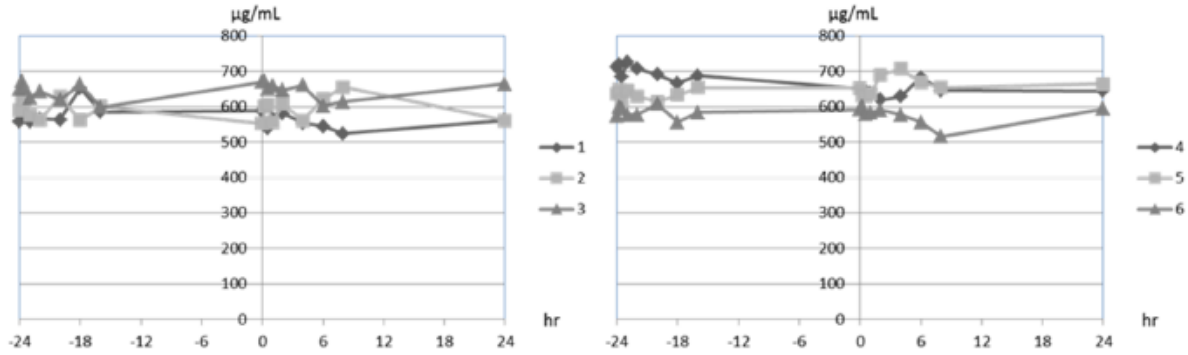


図 2.7.2.2-1 血清中総アセノイラミン酸濃度の推移（単回及び 1 日 3 回投与）
-24～0 時（未投与)、0～24 時（単回：被験者番号 1～3、1 日 3 回投与：被験者番号：4～6）

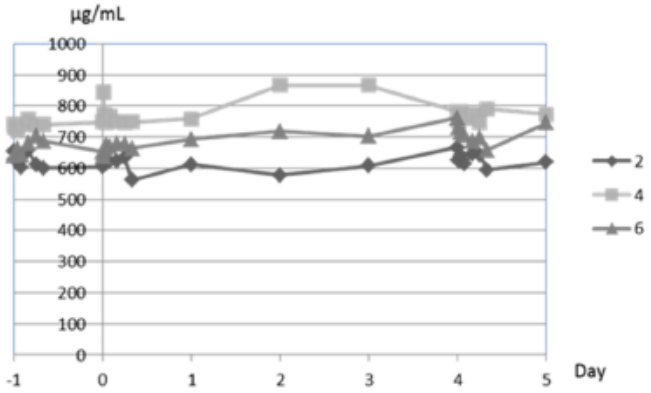


図 2.7.2.2-2 血清中総アセノイラミン酸濃度の推移（1 日 3 回 5 日間投与）
-1～0 Day（未投与)、0～5 Day（1 日 3 回 5 日間投与：被験者番号 2、4、6）

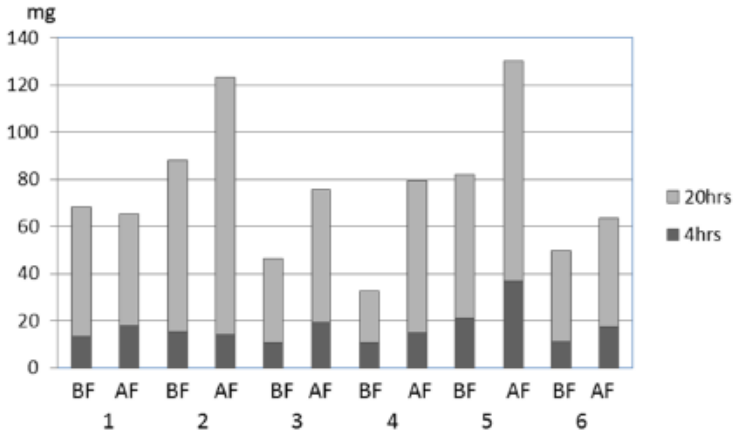


図 2.7.2.2-3 尿中総アセノイラミン酸濃度の推移
（単回投与：被験者番号 1～3、1 日 3 回投与：被験者番号 4～6、BF：投与前、AF：投与後）

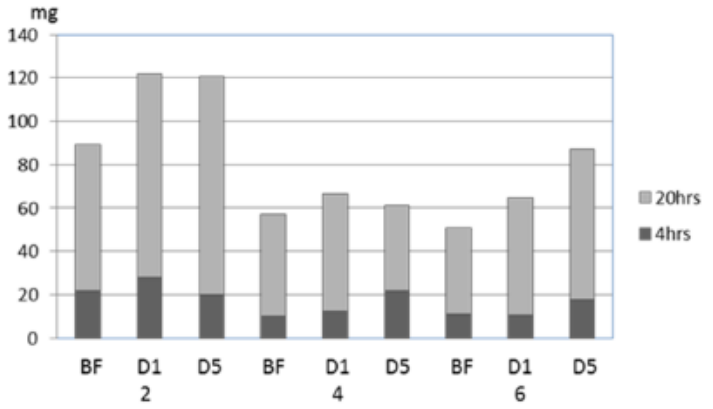


図 2.7.2.2-4 尿中総アセノイラミン酸濃度の推移（5 日間投与）
（被験者番号 2、4、6、BF：投与前、D1：1 日目、D5：5 日目）

有害事象は散見されたが、すべて軽度、非重篤であり、本剤との因果関係もすべて否定的であり、安全性には問題はないと考えられた。

なお、本試験では、臨床検査値について、基準値を外れた場合を異常値とし、異常変動の定義を以下のとおりとした。

1）基準値から基準値逸脱となった場合

2）投与直前値に比べ基準値逸脱が悪化した場合

上記の定義にあてはまるものを異常変動として取扱い、有害事象として評価したため、以下の表 2.7.2.2-2 に示したように、多くの臨床検査値異常が有害事象となった。

表 2.7.2.2-2 国内第Ⅰ相試験（1）で認められた有害事象の一覧

有害事象名（PT）	単回（n）	1日3回（n）	5日（n）
血中アルブミン減少	1	2	3
総タンパク減少	2	1	2
ヘマトクリット減少	1	2	1
尿中タンパク陽性	2		1
アルブミン・グロブリン比減少		2	1
血小板数減少	1	1	
血中コリンエステラーゼ増加	1		1
血中リン増加	1		1
血中尿素減少	1		1
尿比重増加	1		1
血中カリウム減少		1	1
赤血球数減少		1	1
尿中血陽性		1	1
血中カルシウム減少	1		
血中電解質異常	1		
平均赤血球ヘモグロビン濃度増加	1		
肝酵素異常		1	
血中乳酸脱水素酵素増加		1	
白血球百分率数異常		1	
ヘモグロビン減少			1
血中クレアチニン減少			1
血中クロール増加			1
ウイルス性胃腸炎		1	
尿路感染		1	
口腔咽頭痛		1	
下痢			1
血尿			1
汎血球減少症			1
鼻咽頭炎			1

2.7.2.2.2 国内第Ⅰ相試験（2）

（添付資料 5.3.3.2-2）

表 2.7.2.2-3 に国内第Ⅰ相試験（2）[1)] の試験計画の骨子と結果概要を示した。

表 2.7.2.2-3 国内第Ⅰ相試験（2）（治験実施計画書番号：シアル酸-2）の試験計画骨子と結果概要

治験の課題	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーを対象としたアセノイラミン酸の薬物動態試験
治験の目的	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーを対象として、アセノイラミン酸を単回、1日（1日3回）及び7日間（1日3回）投与し、薬物動態及び安全性を検討する。
対象	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE 遺伝子の変異を確認できているもの）
試験デザイン	非対照、非盲検、単一施設試験
治験薬	本剤は、1錠中にアセノイラミン酸として 500 mg を含有する徐放錠である。
投与量 及び投与方法	第1段階 2,000 mg を単回、並びに1回2,000 mg を1日3回投与する。 第2段階 2,000 mg を1日3回7日間投与する。
症例数	目標症例数 第1段階：単回投与3例、1日3回投与3例、第2段階： 3例
治験期間	2013年9月～2015年1月
治験実施医療機関及び自ら治験を実施する者	東北大学病院　神経内科　教授　青木　正志 〒980-8574　宮城県仙台市青葉区星陵町1番1号
臨床試験登録 No	UMIN000011532
結果概要	安全性においては、治験薬との因果関係が否定された有害事象が認められたのみであり、特に問題はないと考えられた。 単回投与及び1日3回投与で血清中遊離アセノイラミン酸濃度の明らかな上昇が認められた。単回投与を受けた2例及び1日3回投与を受けた1例の被験者が7日間反復投与に参加した。7日間反復投与においても血清中遊離アセノイラミン酸濃度の上昇が認められた。血清中遊離アセノイラミン酸濃度の上昇は外国第Ⅰ相試験と同様に個体差が大きく、上昇の程度においても類似した結果と考えられた。 単回投与及び1日3回投与の全例で、尿中遊離アセノイラミン酸排泄量は、投与前に比べ増加した。尿中総アセノイラミン酸排泄量は、単回投与及び1日3回投与で、投与前に比べ2例で減少、4例で増加した。7日間投与においても、尿中遊離アセノイラミン酸排泄量は投与前に比べ全例で増加、尿中総アセノイラミン酸量は2例で増加、1例で翌日は増加、7日目では減少していた。 以上のように、アセノイラミン酸は経口投与後明らかに吸収され、生体成分として利用されうると考えられた。

本試験は国内第Ⅰ相試験（1）、外国第Ⅰ相試験、外国第Ⅱ相試験にて有効性が示唆された後に実施された。その時点での国内外の臨床成績を踏まえ、外国で開発中の徐放錠を使用し、血清遊離アセノイラミン酸濃度を測定した。尿中排泄量は総及び遊離アセノイラミン酸について測定した。2,000 mg 単回、2,000 mg 1日3回及び2,000 mg 1日3回を7日、それぞれ3例の GNE ミオパチー患者に投与した結果、投与により血清中遊離アセノイラミン酸濃度の上昇が確認できた。

また、その上昇の程度は投与期間中維持され非投与時の約 2 倍以上で推移しており（図 2.7.2.2-5、図 2.7.2.2-6）、外国第 I 相試験の結果と同様と判断できるものであった（2.7.2.2.3 項参照）。

非投与時の対応する時点との差をもとに算出した血清中遊離アセノイラミン酸濃度の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 及び表 2.7.2.2-5 に示したが、算出できないパラメータが多かった。

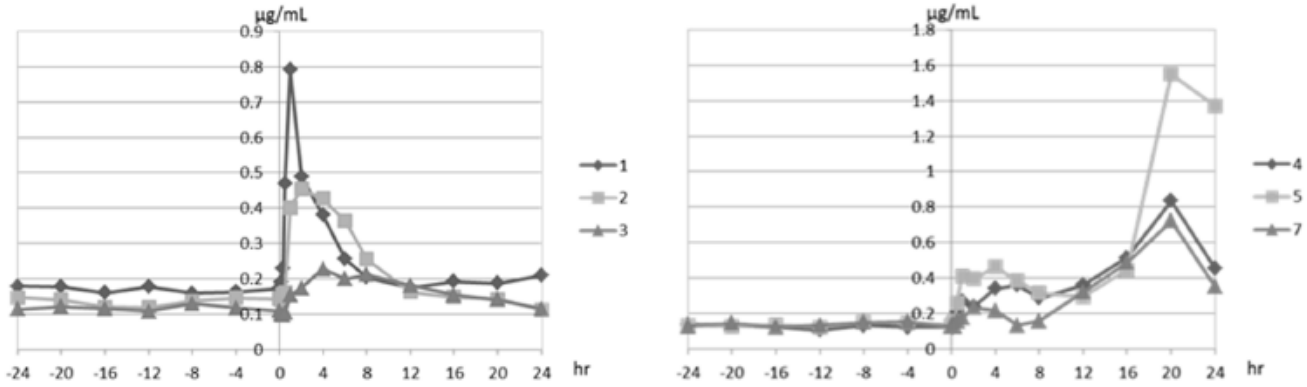


図 2.7.2.2-5 単回及び 1 日 3 回投与後の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移
（左：単回 被験者番号 1、2、3、右：1 日 3 回 被験者番号 4、5、7）

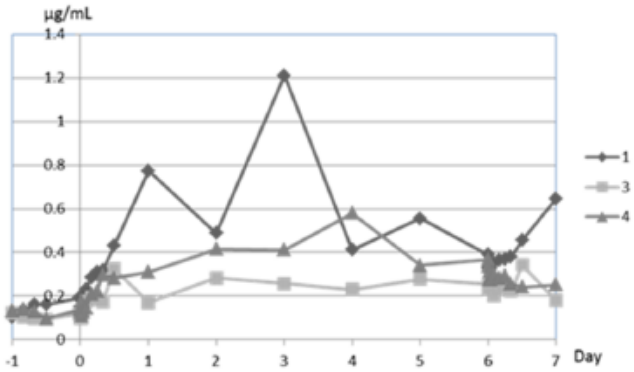


図 2.7.2.2-6 1 日 3 回 7 日間投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移
（被験者番号 1、3、4）

表 2.7.2.2-4 血清中アセノイラミン酸の薬物動態パラメータ
（投与前との差を基に計算、単回及び1日3回投与）

被験者	2000 mg 単回投与			2000 mg 1日3回投与		
	1	2	3	4	5	7
C_{max}（μg/mL）	0.624 (0.624)	0.3192 (0.319)	0.106 (0.106)	0.711 (0.233)	1.403 (0.335)	0.572 (0.095)
T_{max}（h）	1 (1)	2 (2)	4 (4)	20 (6)	20 (4)	20 (2)
AUC_t（μg/mL*h）	N.A. (2.074)	N.A. (2.328)	N.A. (1.271)	N.A. (1.343)	12.3050 (1.991)	N.A. (0.346)
MRT_t（h）	N.A. (5.288)	N.A. (5.122)	N.A. (9.095)	N.A. (4.609)	17.0460 (4.075)	N.A. (3.288)
λz（/h）	N.A. (0.098)	N.A. (0.303)	0.13400 (0.168)	N.A. (N.A.)	0.15500 (N.A.)	N.A. (N.A.)
$t_{1/2}$（h）	N.A. (7.089)	N.A. (2.291)	5.17 (4.138)	N.A. (N.A.)	4.46 (N.A.)	N.A. (N.A.)
CL（mL/h）	N.A. (819)	N.A. (846)	N.A. (1530)	N.A. (N.A.)	12.00 (N.A.)	N.A. (N.A.)
Vd（mL）	N.A. (8376)	N.A. (2795)	N.A. (9136)	N.A. (N.A.)	77.0 (N.A.)	N.A. (N.A.)
AUC_∞（μg/mL*h）	N.A. (2.279)	N.A. (2.367)	N.A. (1.318)	N.A. (N.A.)	166.8510 (N.A.)	N.A. (N.A.)

注1）1日3回投与においては、λz、$t_{1/2}$、CLの算出は参考までに第2回目投与（第1回目の8時間後）前までの値を用いて算出した。
注2）上段の数値:
・投与日の値が、前日同時刻より低値を示す場合は算出不能とした。
・AUC_t、MRT_tは、24時間までの値とした。
注3）下段の数値：
・投与日の値が、前日同時刻より低値を示す場合は、投与日の値を0として算出した。
・1日3回投与においては、C_{max}、T_{max}、AUC_t、MRT_tは、第2回目投与（第1回目の8時間後）前までのまでの値とした。

表 2.7.2.2-5 血清中アセノイラミン酸の薬物動態パラメータ
（投与前との差を基に計算、1日3回7日間投与）

被験者	投与開始日			投与7日目		
	1	3	4	1	3	4
C_{max}（μg/mL）	0.5800 (0.172)	0.2314 (0.093)	0.1844 (0.169)	0.4530 (0.285)	0.2484 (0.146)	0.2340 (0.234)
T_{max}（h）	24 (6)	12 (4)	12 (8)	24 (0)	12 (0)	0 (0)
AUC_t（μg/mL*h）	6.980 (1.009)	N.A. (0.544)	N.A. (0.549)	7.247 (1.731)	3.620 (1.029)	3.364 (1.276)
MRT_t（h）	16.761 (4.799)	N.A. (4.644)	N.A. (5.759)	14.377 (4.122)	10.660 (4.129)	11.012 (3.842)
λz（/h）	N.A. (N.A.)	0.052 (N.A.)	N.A. (N.A.)	－	－	－
$t_{1/2}$（h）	N.A. (N.A.)	13.385 (N.A.)	N.A. (N.A.)	－	－	－
CL（mL/h）	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	－	－	－
Vd（mL）	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	－	－	－
AUC_∞（μg/mL*h）	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	－	－	－

注 1）1 日 3 回投与のため、λz、$t_{1/2}$、CL の算出は参考までに第 2 回目投与（第 1 回目の 8 時間後）前までの値を用いて算出した。AUC_t、MRT_tは 24 時間までの値とした。
注 2）上段の数値：
・投与日の値が、前日同時刻より低値を示す場合は算出不能とした。
・AUC_t、MRT_tは、24 時間までの値とした。
注 3）下段の数値：
・投与日の値が、前日同時刻より低値を示す場合は、投与日の値を 0 として算出した。
・1 日 3 回投与においては、C_{max}、T_{max}、AUC_t、MRT_tは、第 2 回目投与（第 1 回目の 8 時間後）前までのまでの値とした。

尿中遊離アセノイラミン酸排泄量はすべて増加、尿中総アセノイラミン酸はおおむね増加しており尿中排泄量からも吸収が確認された（図 2.7.2.2-7、図 2.7.2.2-8）。

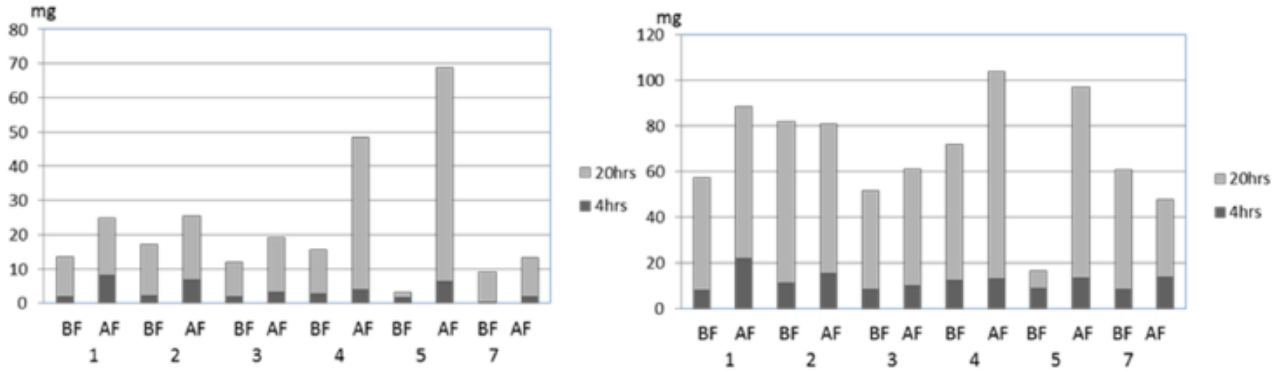


図 2.7.2.2-7 尿中遊離（左）及び総（右）アセノイラミン酸の推移
（単回投与：被験者番号 1～3、1 日 3 回投与：被験者番号 4、5、7、BF：投与前、AF：投与後）

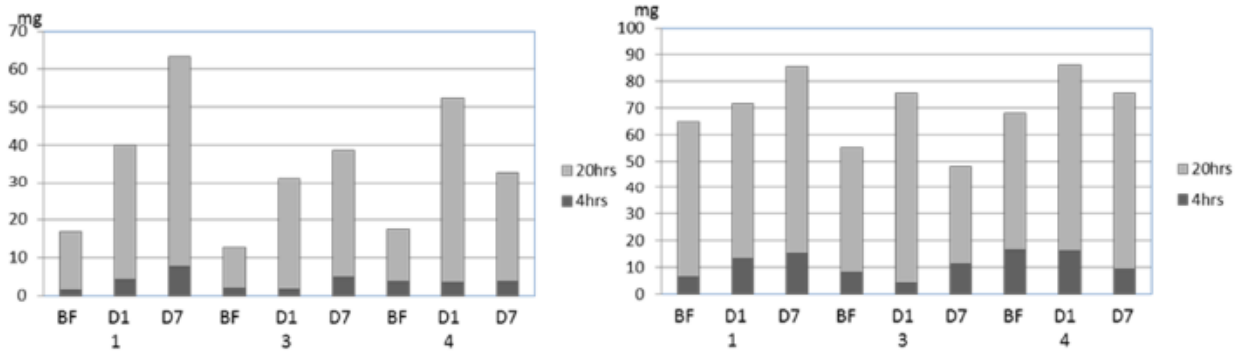


図 2.7.2.2-8 尿中遊離（左）及び総（右）アセノイラミン酸の推移
（7 日間投与 被験者番号 1、3、4、BF：投与前、D1：1 日目、D7：7 日目）

有害事象は、すべて軽度、非重篤であり、本剤との因果関係もないと判定され、次相への移行は問題ないと判断された（表 2.7.2.2-6）。

表 2.7.2.2-6 国内第Ⅰ相試験（2）で認められた有害事象の一覧

有害事象名（PT）	単回（n）	1 日 3 回（n）	7 日（n）
湿疹	1		

血中トリグリセリド増加		2	1
血中乳酸脱水素酵素増加		1	
転倒			1

2.7.2.2.3 外国第Ⅰ相試験

（添付資料 5.3.3.2-3）

表 2.7.2.2-7 に試験計画の骨子を示した。

表 2.7.2.2-7 外国第Ⅰ相試験（治験実施計画書番号：UX001-CL101）の試験計画骨子と結果概要

対象	18～70 歳の GNE ミオパチー患者（GNE 遺伝子の変異を確認できているもの）
投与量	単回：650 mg、1,950 mg、2,925 mg、4,875 mg、6,000 mg（空腹時及び食後） 反復：1,950 mg、2,925 mg、4,875 mg、6,000 mg/日（分 3）×7 日
例数	単回：4,875 mg は 4 例、他は各 6 例（それぞれ空腹時及び食後） 反復：1950 mg、2,925 mg は各 8 例、4,875 mg、6,000 mg は各 6 例
治験薬	徐放製剤（325 mg、500 mg）
評価項目	安全性、血清中濃度、尿中排泄量（遊離アセノイラミン酸の測定）
実施期間	2011 年 8 月～2012 年 2 月
実施場所	米国
臨床試験登録 No	NCT01359319
結果概要	有害事象は軽度から中等度で特定の傾向も用量相関もなく、安全性に問題はなかった。 血清中遊離アセノイラミン酸濃度には、用量相関が認められた。反復投与により、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、高用量の 2 群では患者の非投与時に比べて約 3 倍の血清中遊離アセノイラミン酸濃度となった。 6,000 mg の投与のみが 500 mg 錠を使用し、他は 325 mg 錠を使用したが、6,000 mg 分 3 食後投与において、安定した薬物濃度の持続が期待できたので、次相においては、この用量を高用量として有効性・安全性を検討することとなった。

外国第Ⅰ相試験では、国内第Ⅰ相試験（1）の結果を受けて、GNE ミオパチー患者を対象とし、遊離アセノイラミン酸濃度を測定することとなった。また Ultragenyx 社では[redacted]（現[redacted]）に委託し、325 mg及び 500 mgの徐放製剤を開発して試験を実施した。4,875 mgまでは 325 mg錠、6,000 mgは 500 mg錠を使用した。

スクリーニングにて適格であることを確認した後（試験日-28～-3）、入院し、3 日間の単回投与（食前）期間（試験日 0～3）、次いで 2 日間の外来ウォッシュアウト期間（試験日 4～5）、2 日間再び入院し単回投与（食後）期間（試験日 6～8）、反復投与は 5 日間の外来（試験日 9～12）及び 2 日間入院（試験日 13～14）により行い、翌日（試験日 15）試験施設から退院した。さらに最後の退院から約 1 週間後に電話にて追跡調査をした。

投与例は計 26 例であった。650 mg、1,950 mg、2,925 mg、4,875 mg の単回投与の用量では、同一用量の第 1 週目の登録は 2 例までとし、問題のある有害事象が発現しなければ、残り 4 例を次週以降に投与した。6 例の被験者の単回投与がすべて終了した後に反復投与（単回用量を 1 日 3 回に分割し 7 日間投与）を開始した。追加で実施した 6,000 mg投与では 6 例中 2 例が低用量の投与経験者であった。

薬物濃度測定の結果、血清中遊離アセノイラミン酸濃度にはおおむね用量依存の上昇がみられ、食後投与では空腹時投与に比べ吸収開始が遅く、濃度の上昇、低下が緩やかで、かつ持続が

長かった（図 2.7.2.2-9）。7 日間反復投与の 7 日目の平均血清中遊離アセノイラミン酸濃度は、非投与時に比べ低用量で 2 倍、高用量で 3 倍程度の濃度に達し、いずれの場合も別途測定した GNE ミオパチーでない成人のベースラインにおける血清中遊離アセノイラミン酸濃度（0.203±0.047 μg/mL（n=47、年齢 18～78 歳））より高値を示した（図 2.7.2.2-10）。

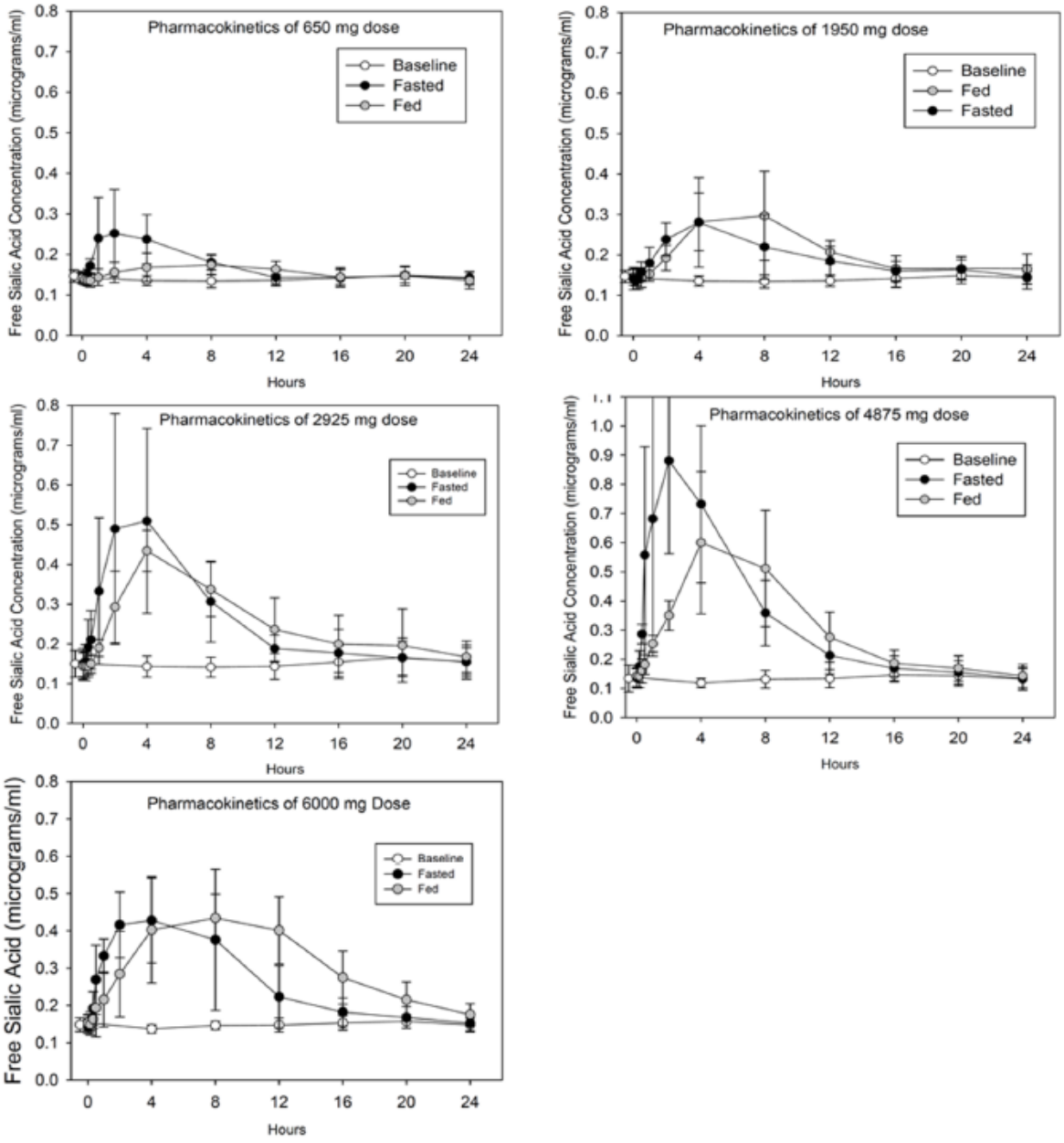


図 2.7.2.2-9 単回投与（食前及び食後）時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度
平均値±標準偏差、ITT 解析対象（26 例）、6000 mg 群のみ 500 mg 錠、他は 325 mg 錠を投与

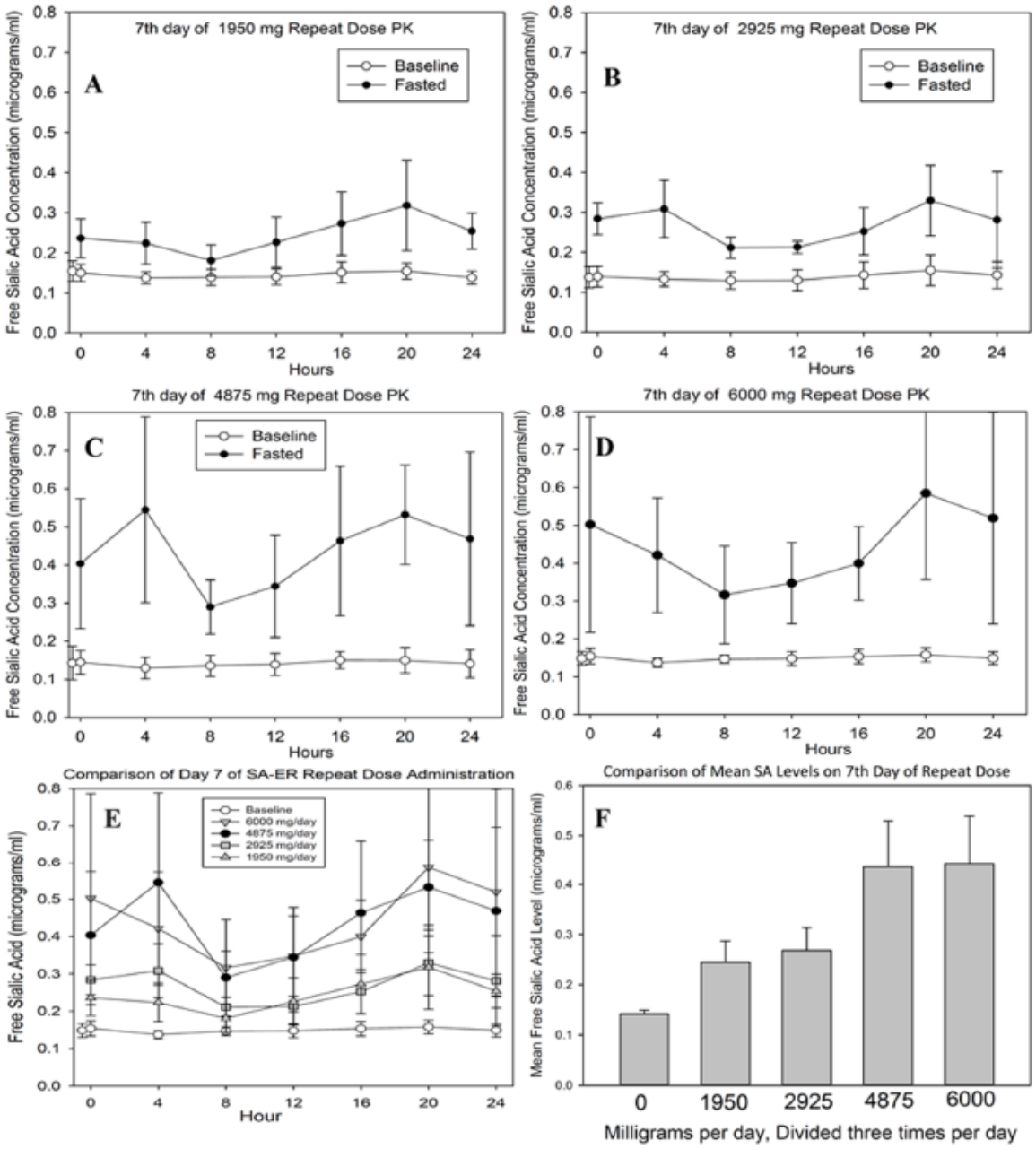


図 2.7.2.2-10 7 日間反復投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度
平均値±標準偏差、1 日 1,950 mg、2,925 mg、4,875 mg、6,000 mg（各分 3）
7 日間反復投与及び非投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移（A-E）及び平均値（F）

非投与時の対応する時点で補正した単回及び反復投与時の各用量での血清中遊離アセノイラミン酸濃度に基づく薬物濃度パラメータを表 2.7.2.2-8 に示した。

単回投与では、食前及び食後投与ともに血清中遊離アセノイラミン酸の C_{max} の平均値は用量依存的に増加したが、C_{max} の増加の程度は用量増加ほどではなかった。また、食後投与時の C_{max} の平均値は概して食前投与より低かった。高用量群（6,000 mg）の C_{max} の平均値は 4875 mg より一貫して低値を示したが、食事の影響はみられなかった。

食後反復投与の血清中遊離アセノイラミン酸の C_{max} の平均値は用量依存的に増加したが、その程度は小さかった。食後の単回及び反復投与のデータを比較すると明らかな違いはなく、1日3回7日間の反復投与後の吸収に変化がないことが示唆された。

最高濃度到達時間（T_{max}）より、食事は単回投与後の最高値に影響し、食後に服用すると T_{max} は遅延した。4,875 mg及び6,000 mgの用量で、それぞれ2.8時間（食前）から6.0時間（食後）及び4.3時間（食前）から8.6時間（食後）となった。650 mgを除く他の用量群でも同様な変化がみられた。

反復投与時の T_{max} は、夕方／夜間（すなわち夕方及び就寝時の投与が重なる時）に最高値を示した。夕方／夜間の投与はタンパク質の合成が高まる夜間のアセノイラミン酸の適切な濃度を確保するのに適切であると考えられた。

半減期（$t_{1/2}$）は単回食前投与時2～3時間、単回食後投与時3～4時間であった。

AUC_t について食前と食後を比較したところ、それぞれの投与量で一貫した傾向はみられず、食前で高値（650 mg及び4,875 mg）、食前食後で同程度（2,925 mg）、食後で高値（1,950 mg及び6,000 mg）を示した。

また、反復投与7日目では、概して定常状態で比較的高い AUC_t となり吸収が飽和していることが示唆されるものであった。例えば、AUC_t は6,000 mg投与において、単回食前投与に対して約230%、単回食後投与に対して約150%高くなった。アセノイラミン酸の吸収を考慮すると、ピノサイトーシスの活性化に基づき[3]、薬剤の吸収の飽和と競合が同時に生じている可能性が考えられた。

なお、高用量群（6,000 mg）の AUC_t の平均値は食前投与において4,875 mgより低値を示したが、食後投与ではほぼ同様な値であった。

表 2.7.2.2-8 血清中アセノイラミン酸の薬物動態パラメータ（非投与時補正後）

薬物動態パラメータ（平均値±SD）	SA-ERの用量（mg）				
	650	1,950	2,925	4,875	6,000
C_{max}（μg/mL）					
単回投与/食前	0.129±0.10	0.163±0.09	0.364±0.29	0.760±0.39	0.351±0.14
単回投与/食後	0.054±0.02	0.171±0.11	0.293±0.06	0.472±0.23	0.324±0.12
反復投与	N/A	0.170±0.09	0.230±0.09	0.508±0.16	0.436±0.27
T_{max}（hr）					
単回投与/食前	7.167±6.94	4.681±2.72	2.856±1.35	2.800±1.50	4.333±2.94
単回投与/食後	8.003±4.39	6.694±2.08	4.022±0.02	6.004±2.31	8.667±3.93
反復投与	N/A	19.479±2.54	13.513±10.25	14.430±6.67	17.353±8.65
$t_{1/2}$（hr）[1]					
単回投与/食前	8.396	3.204±0.49	2.241±1.55	2.746±0.74	2.455±1.06
単回投与/食後	4.033	1.641	3.544±0.27	3.175±0.52	3.714±1.07
反復投与	N/A	--	3.606	--	--
AUC_t（μg·hr/mL）					
単回投与/食前	0.914±0.46	1.224±0.79	2.217±1.47	4.718±1.71	2.592±1.41
単回投与/食後	0.415±0.35	1.640±0.57	2.578±0.84	4.022±1.50	3.934±0.83
反復投与	N/A	2.049±1.32	2.974±0.78	6.697±2.42	5.948±3.49

N/A 該当せず

[1]統計量は相関係数（R2）が0.9以上のパラメータのみ示した。

1例が投与開始前に中止したが、有害事象のために投与を中止した例、投与開始後中止した例はなく、すべて非重篤な有害事象であり、投与した26例の全例が投与を完了した。

表 2.7.2.2-9に外国第Ⅰ相試験における有害事象を示した。治験薬を投与した26例の中16例（61.5%）に1件以上の有害事象が認められ、単回食前投与で6例（23.1%）、単回食後投与で2例（7.7%）、反復投与で10例（38.5%）であった。

最も多く認められた有害事象は胃腸症状であり、他には疲労、無力症、転倒による挫傷、背部痛など疾患に伴う種々の症状や頭痛、咳嗽など一般によくみられるものであった。

中等度と判定された有害事象は挫傷、疲労、頭痛、背部痛の4件であり、他は軽度であった。

治験薬と多分関連ありと評価された有害事象はなかった。治験薬と関連あるかもしれないとされた有害事象が1例以上あった被験者は、単回食前投与で5例（19.2%）、単回食後投与で2例（7.7%）、反復投与では6例（23.1%）であった。

表 2.7.2.2-9 外国第Ⅰ相試験で認められた有害事象の一覧（ITT解析対象集団、N=26）

有害事象名（SOC、PT）	N(%)
有害事象が発現した被験者	16（61.5）
胃腸障害	3（11.5）
腹部膨満	1（3.8）
上腹部痛	1（3.8）
便秘	1（3.8）
下痢	1（3.8）
口内乾燥	1（3.8）
放屁	1（3.8）
一般・全身障害および投与部位の状態	4（15.4）
無力症	1（3.8）
疲労	2（7.7）
末梢性浮腫	1（3.8）
感染症および寄生虫症	3（11.5）
気管支炎	1（3.8）
鼻咽頭炎	1（3.8）
上気道感染	1（3.8）
傷害、中毒および処置合併症	4（15.4）
挫傷	1（3.8）
関節損傷	1（3.8）
裂傷	1（3.8）
四肢損傷	1（3.8）
処置部位反応	1（3.8）
筋骨格系および結合組織障害	3（11.5）
背部痛	3（11.5）
四肢痛	1（3.8）
神経系障害	4（15.4）
頭痛	4（15.4）
傾眠	1（3.8）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3（11.5）
咳嗽	2（7.7）
口腔咽頭痛	1（3.8）
気道うっ血	1（3.8）
皮膚および皮下組織障害NEC	1（3.8）
発疹	1（3.8）

6,000 mgの投与のみが500 mg錠を使用し、他は325 mg錠を使用したが、500 mg錠を使用した6,000 mg分3食後投与が、安定した薬物濃度の持続が期待できることから、次相においては、この用量を高用量として有効性・安全性を検討することとなった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 非投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度

非投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度は表 2.7.2.3-1 に示したように、日内変動も小さく日本人及び外国人で違いはないと考えられた。

外国では外国第Ⅰ相試験とは別に健康成人の血清中遊離アセノイラミン酸濃度を測定しているが、0.203±0.047 μg/mL（n=47、年齢範囲 18～78 歳）であり、GNE ミオパチー患者の方が低値を示した。

表 2.7.2.3-1 非投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度（平均値±標準偏差）

	日本(n=6)	米国(n=26、アジア人 6、白人 20)				
	単回、1 日 3 回	650 mg	1,950 mg	2,925 mg	4,875 mg	6,000 mg
0 hr	0.139±0.02	0.143±0.01	0.146±0.03	0.151±0.03	0.138±0.03	0.154±0.02
4 hr	0.141±0.02	0.135±0.01	0.133±0.02	0.143±0.02	0.119±0.02	0.137±0.01
8 hr	0.130±0.02	0.134±0.02	0.130±0.02	0.146±0.03	0.132±0.03	0.146±0.01
12 hr	0.128±0.03	0.136±0.01	0.130±0.02	0.143±0.03	0.134±0.03	0.148±0.02
16 hr	0.142±0.01	0.141±0.02	0.149±0.03	0.159±0.04	0.147±0.02	0.153±0.02
20 hr	0.141±0.02	0.149±0.02	0.153±0.02	0.164±0.04	0.144±0.04	0.158±0.02
24 hr	0.135±0.02	0.143±0.02	0.131±0.02	0.155±0.04	0.132±0.04	0.149±0.02

2.7.2.3.2 単回及び反復投与後の血清中遊離アセノイラミン酸濃度

外国第Ⅰ相試験では空腹時単回投与、食後単回投与及び7日間投与を継続して実施している。投与前の日内推移の測定は空腹時単回投与の前日のみであり、単回投与は7日間投与の1日量を投与している。また7日間投与においては投与7日目のみの推移を測定している。

従って、表 2.7.2.3-2 に示したように、国内外の第Ⅰ相試験において血清中遊離アセノイラミン酸濃度の比較可能な時点を抽出し、両者の個々の症例の濃度推移を比較して国内外の薬物動態の類似性を検討した。

表 2.7.2.3-2 国内外の第Ⅰ相試験における血清中遊離アセノイラミン酸濃度の比較法

国内第Ⅰ相試験（2）	外国第Ⅰ相試験
2000 mg単回投与（空腹時）n=3 投与前日～投与 24 時間後	1950 mg単回投与（空腹時）n=6 投与前日～投与 24 時間後
2000 mg 1 日 3 回 7 日間投与 n=3 投与開始前日～投与開始前 12 時間 投与 7 日目 1 回目投与前 ～1 回目投与後 24 時間	2000 mg 1 日 3 回 7 日間投与 n=6 投与開始前日（6000 mg空腹時単回投与前日） ～投与開始前 12 時間 投与 7 日目 1 回目投与前 ～1 回目投与後 24 時間

国内第Ⅰ相試験（2）の 2000 ㎎空腹時単回投与及び 1 日 3 回 7 日間投与の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移を外国第Ⅰ相試験の 1950 ㎎空腹時単回投与及び 2000 ㎎ 1 日 3 回 7 日間投与の推移とともに図 2.7.2.3-1、図 2.7.2.3-2 に示した。

単回投与においては、日本人 3 例のうち 1 例（被験者番号 1）において特に高値を認めたが、国内の他の 2 例及び外国人 6 例はおおむね同様な薬物濃度推移を示したと考えられた。

7 日間投与においては、外国人 6 例のうち 1 例（ CB* ）において特に高値を認めたが、日本人 3 例及び外国人の他の 5 例はおおむね同様な薬物濃度推移を示したと考えられた。

以上のように、単回投与時は日本人の 1 例、7 日間投与時は外国人の 1 例が特に高値を示したことから、個体間の差が大きいと考えられた。

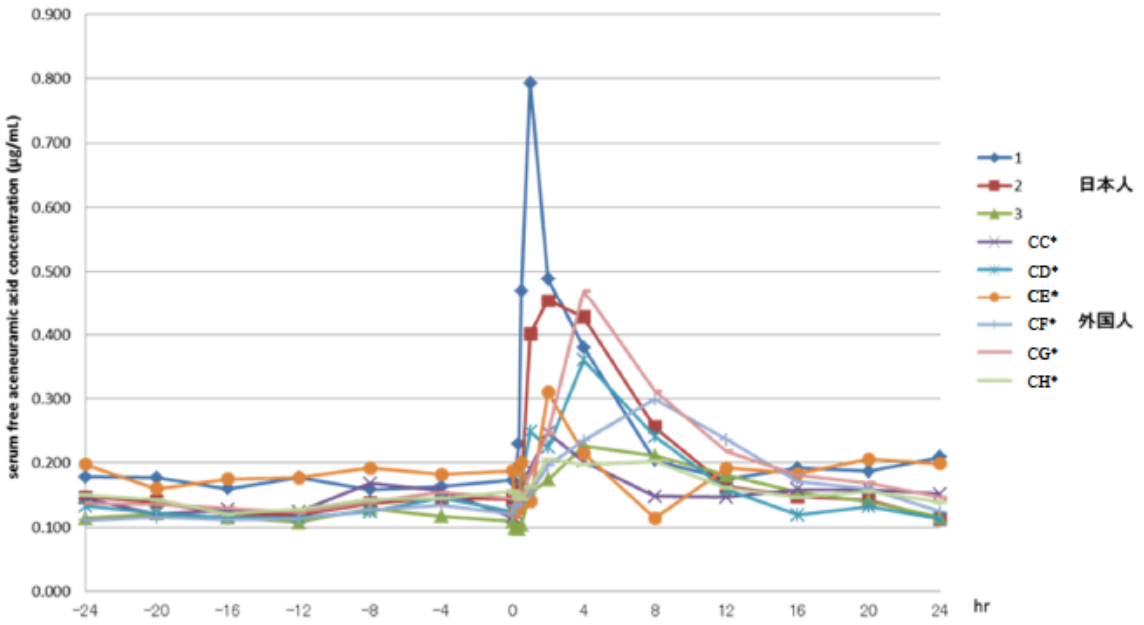


図 2.7.2.3-1 日本人及び外国人における単回投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の比較
（日本人：SA-ER 錠 2,000 mg、外国人：SA-ER 錠 1,950 mg）

＊新薬承認情報提供時に置換

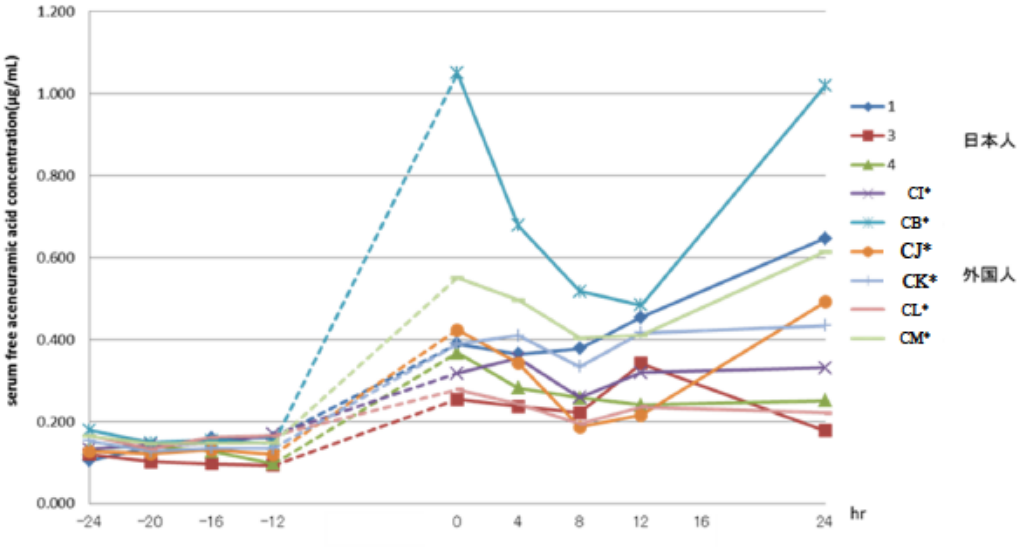


図 2.7.2.3-2 日本人及び外国人における非投与時と 7 日間投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の比較
（SA-ER 錠 2,000 mg を 1 日 3 回 7 日間投与、非投与時と投与 7 日目の推移）

図 2.7.2.3-3 に国内第Ⅰ相試験（2）7 日間投与のトラフ値、外国第Ⅰ相試験では、測定値のある未投与時、投与 7 日目のトラフ値とその 24 時間後の測定値を示した。未投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度は国内外で大きな違いは認められなかった。日本人 3 例のトラフ値の推移は、個体内のばらつきも大きいが、1 日 6 g 分 3 投与により、投与開始 7 日以内に当該個体の定常状態に達していると考えられた。これに対応する外国人でのトラフ値の推移は測定されていないが、7 日目及びその 24 時間後の測定値は日本人の結果と同様であり、また外国第Ⅱ相試験の血清中濃度と同程度であることから 7 日以内に定常状態に達しているものと考えられた。

＊新薬承認情報提供時に置換

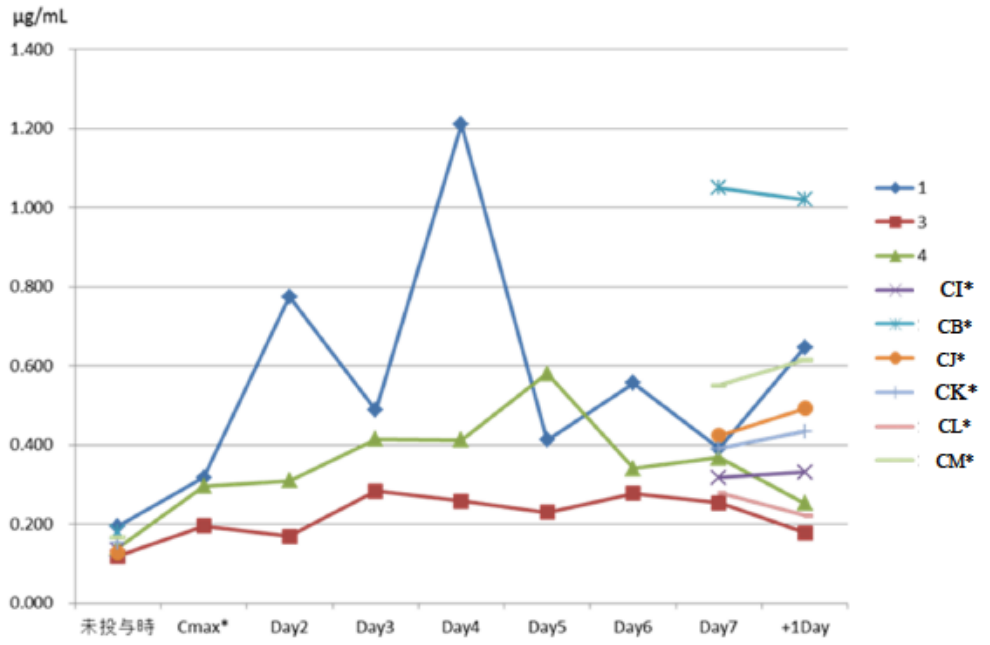


図 2.7.2.3-3 国内外の第Ⅰ相試験における 6g/日 7 日間投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度のトラフ値の比較

*)外国第Ⅰ相試験では反復投与開始日の血清中濃度を測定していないので、未投与時及び 7 日目及びその 1 日後のみを示した。C_{max}は国内の 1 日目の初回投与後の値である。外国では当該患者の単回投与は 6,000 mg投与であるため示していない。

以上のようにGNE ミオパチー患者に 1 日 6 g の SA-ER を反復食後投与すると、血清中遊離アセノイラミン酸濃度の個体間、個体内の差はともに大きく、薬物濃度に内因性及び外因性の民族的要因があったとしても、このばらつきに包含されるものであると考えられた。また、血清中遊離アセノイラミン酸濃度は非投与時の 2～3 倍程度であり、GNE ミオパチーでない成人の値より高値となり有効性が期待できる結果であった。

なお、外国第Ⅰ相試験の単回投与時の薬物動態パラメータをもとに反復投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度推移をシミュレーションした。種々条件を変更し検討したが、いずれの場合も反復投与の実測値に達することはなかった。原因としては、反復投与のうちに消化管内でのアセノイラミン酸の分解の遅れあるいは吸収されたアセノイラミン酸の排泄の遅れが生じたことが考えられた。

2.7.2.3.3 腎機能障害患者での薬物動態について

腎機能障害を有する患者における本剤の薬物動態を評価するための臨床試験は実施しなかった。実施不要と判断した理由及び腎機能障害を有する患者に本剤を投与したときに臨床上問題となる可能性について、以下に示した。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.2.3.3.1 腎機能障害を有する患者における薬物動態の検討が不要と判断した理由

国内外の臨床試験では明らかな腎機能障害患者は組み入れていないが、以下のように考え、また臨床使用にあたって対処可能と考え腎機能障害を有する患者における薬物動態の検討を不要と判断した。

- アセノイラミン酸の経口吸収率は低いと考えられる（2.6.4.9 項参照）。また、ラット静脈内あるいは経気道単回投与試験より、ほとんどが未変化体のまま尿中に排泄される（2.6.4.6 項参照）。ラット 26 週及びイヌ 39 週の反復経口投与毒性試験において、2000 mg/kg/日（60 kg 体重換算で臨床用量の 20 倍量）までの投与で、無毒性量は 2000 mg/kg/日であり、腎臓を含め影響が認められないので、遊離アセノイラミン酸の毒性は高くないと考えられる（2.6.6.3 項参照）。
- 国内外の臨床試験で合計 219 例の GNE ミオパチー患者に使用した（平均 1.9 年、最長 5 年以上）が、軽度から中等度の有害事象がほとんどであり、また血清中遊離アセノイラミン酸濃度が最も高値となった症例（12 g/日投与で 2.62 μg/mL）においても問題なく投与を継続した。腎機能に関わるわずかな検査値異常例も臨床的に問題とならない変化であり、またこれらの症例で血清中濃度も特に高値になっていなかった（2.7.4.3 項参照）。
- 本邦の患者数が 400 人程度の希少疾病であり、専門医による十分管理された治療が可能となる。したがって、本疾患の患者が腎機能障害患者であっても、有害事象に十分留意しながら、治療できると考える。なお、GNE ミオパチーは腎機能に影響する疾患ではないため、明らかな腎機能障害患者がいても少ないと考えられる。

2.7.2.3.3.2 腎機能障害を有する患者に本剤を投与したときに臨床上問題となる可能性について

国内外の臨床試験では明らかな腎機能障害患者は組み入れていない。ラット静脈内単回投与試験より、アセノイラミン酸はほとんどが未変化体のまま、尿中に排泄されるが、上述のようにラット及びイヌの高曝露（60 kg 体重換算で臨床用量の 20 倍量を投与）の長期投与毒性試験で腎臓を含め影響が認められないこと、国内外の臨床試験で腎機能に関わる異常がほとんど認められず、有害事象の多くが軽度および中等度で長期投与が可能なことより、腎機能障害を有する患者に本剤を投与したとき、臨床上問題となる可能性は高くないと考えられる。

なお、glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase（又は UDP-acetylglucosamine 2-epimerase/acetylmannosamine kinase）はシアル酸（アセノイラミン酸は代表的なシアル酸）合成の律速酵素である。アロステリック酵素であり、活性体 CMP-Neu5Ac が増加すると本酵素のエピメラーゼ部分の 255～275 のアミノ酸残基に作用し、シアル酸合成が抑制される（2.5.1.2.4 項参照）。腎機能障害の患者では、本剤の排泄が抑制され、活性体 CMP-Neu5Ac が増加する場合があると考えられるが、その場合、このフィードバック機構が働き、シアル酸の血清中濃度が極端に増えないように、シアル酸の合成量が調整される。このことから、腎機能障害の患者での著しい曝露量の増加の可能性は高くなく、正常な患者と同様の有効性が得られると推察される。

2.7.2.3.4 肝機能障害患者での薬物動態について

肝機能障害を有する患者における本剤の薬物動態を評価するための臨床試験は実施しなかった。実施不要と判断した理由及び肝機能障害を有する患者に本剤を投与したときに臨床上問題となる可能性について、以下に示した。

2.7.2.3.4.1 肝機能障害を有する患者における薬物動態の検討が不要と判断した理由

国内外の臨床試験では明らかな肝機能障害患者は組み入れていないが、以下のように考え、また臨床使用にあたって対処可能と考え肝機能障害を有する患者における薬物動態の検討を不要と判断した。

- アセノイラミン酸の経口吸収率は低く、ラット静脈内単回投与試験より、ほとんどが未変化体のまま尿中に排泄され、肝臓ではほとんど代謝を受けないと推察される（2.6.4.6 項参照）。また、ラット 26 週及びイヌ 39 週の反復経口投与毒性試験において、2000 mg/kg/日までの投与で、無毒性量は 2000 mg/kg/日であり、肝臓を含め影響が認められないので、遊離アセノイラミン酸の毒性は高くないと考えられる（2.6.6.3 項参照）。
- 国内外の臨床試験で合計 219 例の GNE ミオパチー患者に使用している（平均 1.9 年、最長 5 年以上）。肝機能に関わる検査値（血清 AST、血清 ALT、血清 ALP、血清 LDH 等）の異常は一定頻度で認められているが、臨床的に問題とはならず、また、軽度から中等度の有害事象がほとんどであり、長期投与が可能である（CTD 2.7.4.3）。
- 本邦の患者数が 400 人程度の希少疾病であり、専門医による十分管理された治療が可能となる。したがって、本疾患の患者が肝機能障害患者であっても、有害事象に十分留意しながら、治療できると考える。なお、GNE ミオパチーは肝機能に影響する疾患ではないため、明らかな肝機能障害患者がいても少ないと考えられる。

2.7.2.3.4.2 肝機能障害を有する患者に本剤を投与したときに臨床上問題となる可能性について

国内外の臨床試験では明らかな肝機能障害患者は組み入れていない。ラット静脈内単回投与試験より、アセノイラミン酸は、ほとんどが未変化体のまま、尿中に排泄され、肝臓ではほとんど代謝を受けないと推察されるため、肝機能障害の患者に投与した場合でも血清中濃度が上昇する可能性は低いと考えられる。上述のようにラット及びイヌの高曝露の長期投与毒性試験で、最高用量の 2000 mg/kg が無毒性量であり、肝臓への影響が認められないこと、国内外の臨床試験で肝機能に関わる検査値の異常は一定頻度で認められているが、臨床的に問題とはならず、また、有害事象の多くが軽度および中等度で長期投与が可能なことより、肝機能障害を有する患者に本剤を投与したとき、臨床上問題となる可能性は高くないと考えられる。

2.7.2.4 その他の臨床試験

本剤の薬物動態の評価を目的とした臨床薬理試験以外に国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（シアル酸-3 試験）、国内有効性確認試験（NPC-09-1 試験）及び外国第Ⅱ相並びに第Ⅲ相試験（UX001-CL201、UX001-CL202、UX001-CL301、UX001-CL302 試験）において血清中遊離アセノイラミン酸濃度を評価した。

2.7.2.4.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

(2.7.6.1 参照)

本試験の試験デザインはプラセボ対照二重盲検試験であり、GNE ミオパチー患者を対象として、SA-ER 錠 1 日 6 g 48 週間投与の有効性、安全性を検討した。

本試験における血清中遊離アセノイラミン酸濃度（トラフ値）の変化量の推移を図 2.7.2.4-1 に示した。本試験における血清中遊離アセノイラミン酸濃度は、投与終了時に非投与時の 3 倍以上となり、外国第Ⅱ相延長試験の 12 g/日で認められた濃度に近くなった。

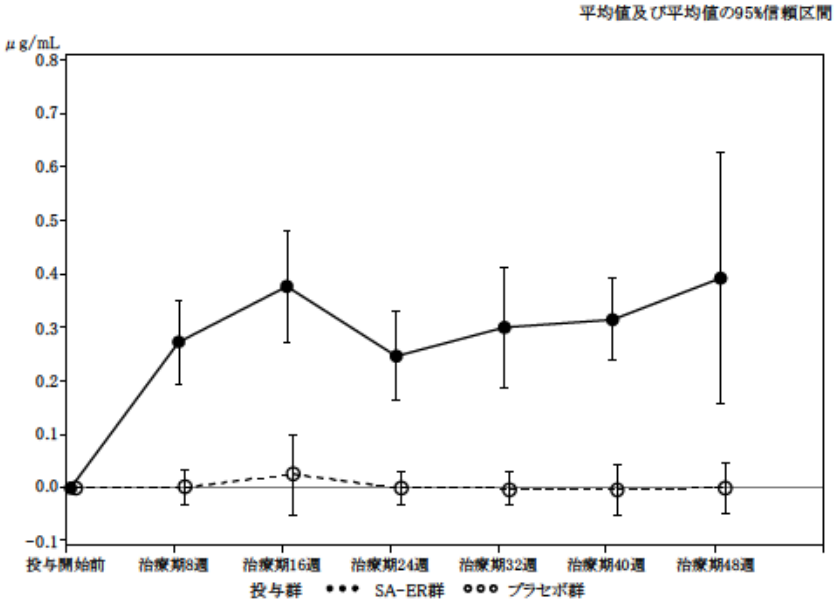


図 2.7.2.4-1 血清中遊離アセノイラミン酸濃度の変化量の推移

2.7.2.4.2 国内有効性確認試験

(2.7.6.3 参照)

本試験は GNE ミオパチー患者を対象として、SA-ER 錠 1 日 6g 48 週間投与の有効性、安全性をプラセボ対照二重盲検比較試験により検討した。

本試験期間中の血清中遊離アセノイラミン酸濃度（トラフ値）の推移を図 2.7.2.4-2 に示した。プラセボ群ではほとんど変化なく推移したが、SA-ER 群では明らかな上昇が認められた。

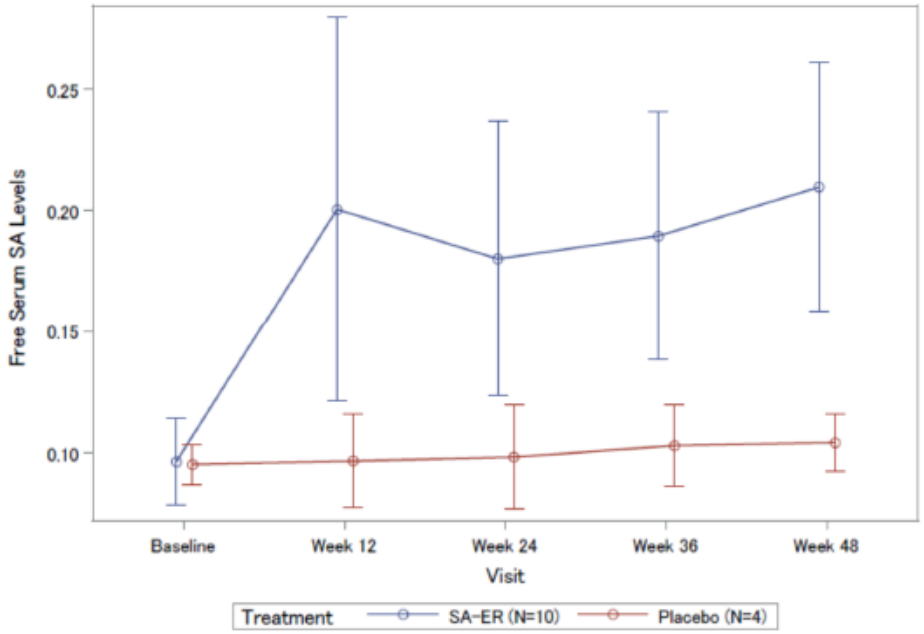


図 2.7.2.4-2 血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移（平均値±標準偏差、単位：μg/mL）

2.7.2.4.3 外国第Ⅱ相試験及び外国第Ⅱ相延長試験

(2.7.6.4 及び 2.7.6.5 参照)

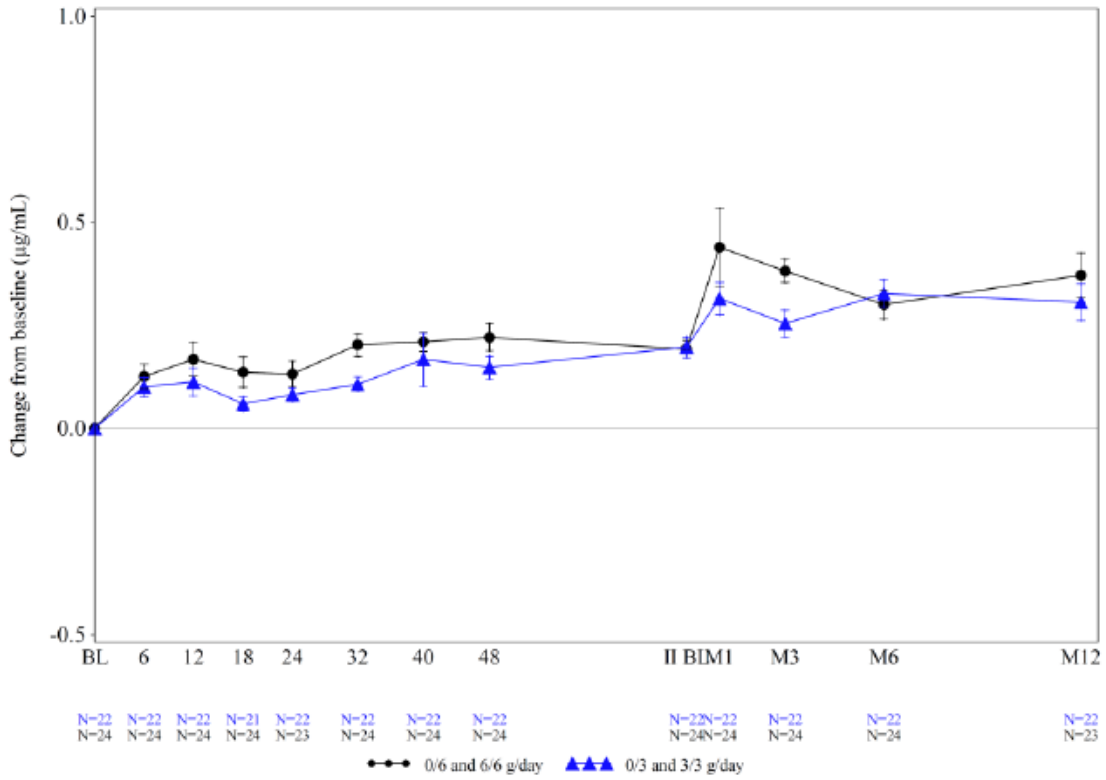
外国第Ⅱ相試験の試験デザインは二重盲検試験であり、24 週までは 6 g/日、3 g/日、プラセボの 3 群、24 週から 48 週までは実薬群はそのままの用量、プラセボ群のみ実薬のいずれかの群に無作為に切り替え継続投与した。プラセボを 24 週投与後 3 g/日又は 6 g/日を 24 週投与した群をそれぞれ 0/3、0/6 とし、48 週まで 3 g/日又は 6 g/日を投与した群をそれぞれ 3/3、6/6 とする。

外国第Ⅱ相延長試験では、外国第Ⅱ相試験に参加した患者（クロスオーバー例）に、6 g/日を 163.7±37.97（平均値±標準偏差）日間（5.4 ヵ月）継続投与し（第 1 部）、次いで 12 g/日を 345.3±13.76 日間（11.4 ヵ月）投与した（第 2 部）。また、外国第Ⅱ相試験を終了した患者に加えて、シアル酸の投与経験のない新規登録例に対しても 12 g/日が投与された。

外国第Ⅱ相試験及びその延長試験を統合した血清中遊離シアル酸濃度（トラフ値）の変化量の推移を図 2.7.2.4-3 に示した。

外国第Ⅱ相試験において、血清中遊離シアル酸濃度は、0/3 及び 3/3 を合わせた群と 0/6 及び 6/6 を合わせた群いずれも上昇し、その程度は 0/6 及び 6/6 を合わせた群の方が大きかった。また外国第Ⅱ相延長試験の各期間において、血清中遊離シアル酸濃度は予想した通りの上昇を示した。第 1 部においては、全例で本剤 6 g/日を服用しており、外国第Ⅱ相試験の 0/3 及び 3/3 を合わせた群の患者の血清中遊離シアル酸濃度は、0/6 及び 6/6 を合わせた群と同程度にまで上昇していることが確認された。

第 2 部において、12 g/日投与の血清中遊離シアル酸濃度は、クロスオーバー例において 6 g/日投与のほぼ 2 倍に達し、用量に依存する結果であった。新規例においても、クロスオーバー例と同様な血清中遊離シアル酸濃度を示した。



BL = 外国第Ⅱ相試験の投与前来院; 48 = 外国第Ⅱ相試験の 48 週時来院、外国第Ⅱ相延長試験の第 1 部の投与前来院でもある; II BL = 外国第Ⅱ相延長試験の第 2 部の投与前来院;M12 =外国第Ⅱ相延長試験試験の 12 ヵ月来院

図 2.7.2.4-3 外国第Ⅱ相試験及びその延長試験を統合した
血清中遊離シアル酸濃度の変化量の推移（平均値±SE）（ITT 解析対象集団）

2.7.2.4.4 外国第Ⅲ相試験

（2.7.6.7 参照）

本試験は GNE ミオパチー被験者を対象に SA-ER 6 g/日の 48 週間投与の有効性をプラセボ対照二重盲検比較試験により評価した。

本試験期間中の血清中遊離アセノイラミン酸濃度（トラフ値）の推移を図 2.7.2.4-4 に示した。プラセボ群ではほとんど変化なく推移したが、SA-ER 群では明らかな上昇が認められた。

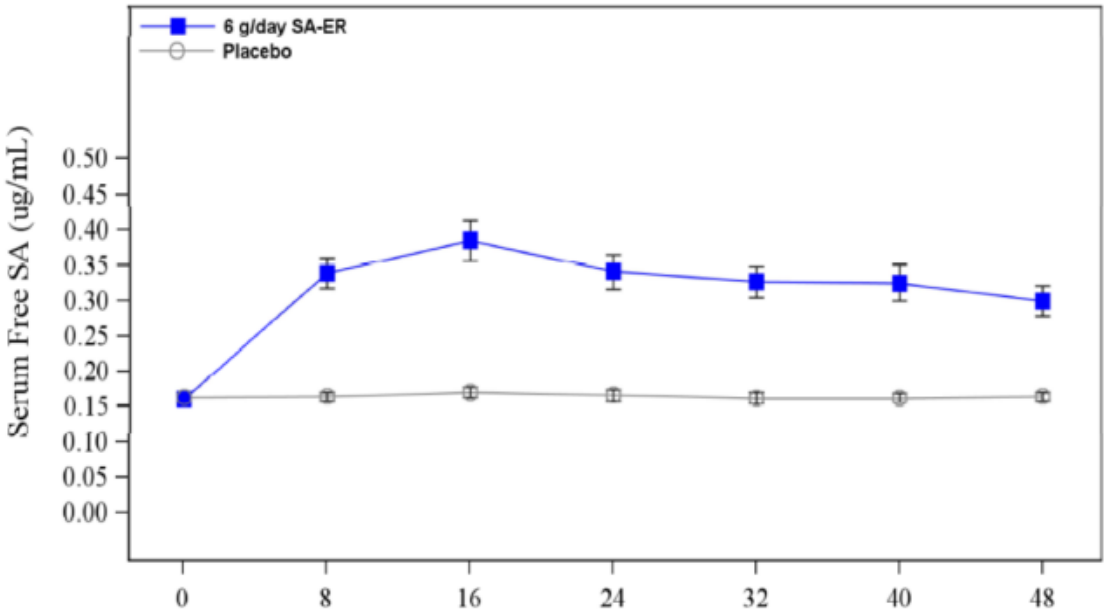


図 2.7.2.4-4 血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移

2.7.2.4.5 外国安全性有効性検討延長試験

(2.7.6.8 参照)

外国第Ⅱ相延長試験、外国第Ⅲ相試験、外国重症歩行障害対象試験を終了した被験者にさらに 1 日 6 g を約 24 ヵ月又は販売まで投与し長期の安全性及び有効性を検討する試験であったが、外国第Ⅲ相試験で有効性が確認できず、Ultragenyx 社は開発を中止したため、本試験も中止することとなった。予定の 24 ヵ月の投与を終了した被験者はいない。本項では得られた血清中遊離アセノイラミン酸濃度について記述する。

本試験期間中の血清中遊離アセノイラミン酸濃度（トラフ値）を表 2.7.2.4-1 に示した。ベースライン時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度には外国第Ⅲ相試験でプラセボを投与された症例も含むため、Week 8 で血清中遊離アセノイラミン酸濃度の上昇が認められたが、以降はほぼ一定に推移し、Week 48 でベースラインと同程度となった。

表 2.7.2.4-1 血清中遊離アセノイラミン酸濃度の一覧

Parameter (Unit) Visit Statistic	SA-ER 6 g					
	Treatment in Parent Study CL301			Parent Study		Total (N=142)
	Placebo (N=43)	SA-ER 6 g (N=44)	All CL301 (N=87)	CL202 (N=49)	CL203 (N=6)	
Baseline						
n	41	40	81	38	5	124
Mean	0.159	0.293	0.225	0.417	0.302	0.287
SD	0.0336	0.1396	0.1210	0.1842	0.1076	0.1669
Week 8						
n	42	43	85	46	1	132
Mean	0.355	0.346	0.350	0.408	0.190	0.369
SD	0.1346	0.1648	0.1498	0.1907	NE	0.1670
Week 16						
n	42	43	85	47	0	132

Mean SD	0.334 0.1148	0.308 0.1189	0.321 0.1169	0.455 0.2228		0.368 0.1743
Week 24 n Mean SD	 32 0.360 0.1394	 34 0.306 0.1262	 66 0.332 0.1345	 44 0.438 0.1972	 4 0.410 0.2198	 114 0.376 0.1707
Week 48 n Mean SD	 19 0.295 0.1524	 18 0.205 0.0938	 37 0.251 0.1336	 37 0.285 0.1725	 0 	 74 0.268 0.1542

SD=standard deviation; NE=not estimable. Only free sialic acid values of less than or equal to 1 ug/mL are included Study UX001-CL301 is a placebo-controlled efficacy study.
Early termination visits and unscheduled visits have been assigned to the nearest planned visits for analysis.

2.7.2.5 特別な試験

2.7.2.5.1 第Ⅱ相試験以降の有効性の評価法を検討する外国第Ⅰ相試験

（添付資料 5.3.5.4-1）

第Ⅱ相試験以降の有効性の評価法を検討する外国第Ⅱ相試験（UX001-CL102）を外国第Ⅰ相試験（UX001-CL101）の患者の中から 12 例（男 5、女 7）、平均 42 歳（30～62 歳）の被験者を募り 2 時間かけて筋力計による筋力測定と身体機能を測定した。対象は GNE ミオパチー患者であり、12 例中 11 例で垂れ足、転倒の防止のために装具を、このうち 6 例は更に杖を、2 例は歩行器などを必要としたが、検査の実施及び結果の解釈に支障を来す合併症を有しない患者であった。実施した検査は様々な筋疾患の進行や介入の効果を評価した公表論文をもとに選択した。

検討内容は、疾患を特徴づけ治験薬の有効性を評価するのに最も適切な評価法を特定するために、筋力、機能、患者報告アウトカムの様々な測定法の信頼性、感度、内容の妥当性を評価した。

以下の筋肉群について筋力計により最大自発的等尺性収縮（MVIC）を測定した[4,5,6]。肩屈筋、肘屈筋、肘伸筋、股関節屈筋、股関節伸筋、膝屈筋、膝伸筋、股関節内転筋、膝伸筋、足首背屈筋及び足首足底屈筋。ジャマー握力計により握力を測定した。

他に、6 分間歩行試験（通路長は 20 m）、歩行速度（25 フィート：7.62 m）、坐位立位変換試験（回/30 秒）、負荷上腕挙げ試験（1 kgの重り、回/30 秒、両側）、肺活量測定（L/6 秒間）、神経筋疾患患者の QOL アンケート（INQoL）、筋ジストロフィー機能評価尺度（MDFRS）を検討した。

2.7.2.5.1.1 筋力計による筋力測定（膝）

筋力計による筋力測定の結果は、日本人における長期にわたる徒手筋力検査(MMT)の報告[7]と同様な結果であった。下肢のすべての筋群の筋力は正常者の 80%を下回った。膝伸筋は大腿四頭筋が侵されにくいことを反映して有意に強かった。膝屈筋（ハムストリング）は測定した筋肉群で最も強く侵され、3 ポンド（1.36 kg）以上測定可能な筋力計で 12 例中 4 例でのみ測定ができた。膝屈筋が測定できた 4 例において必ずしも膝伸筋がよく保存されているわけでなく、個体により筋力の低下する筋肉は一様でないことがわかった（図 2.7.2.5-1）。

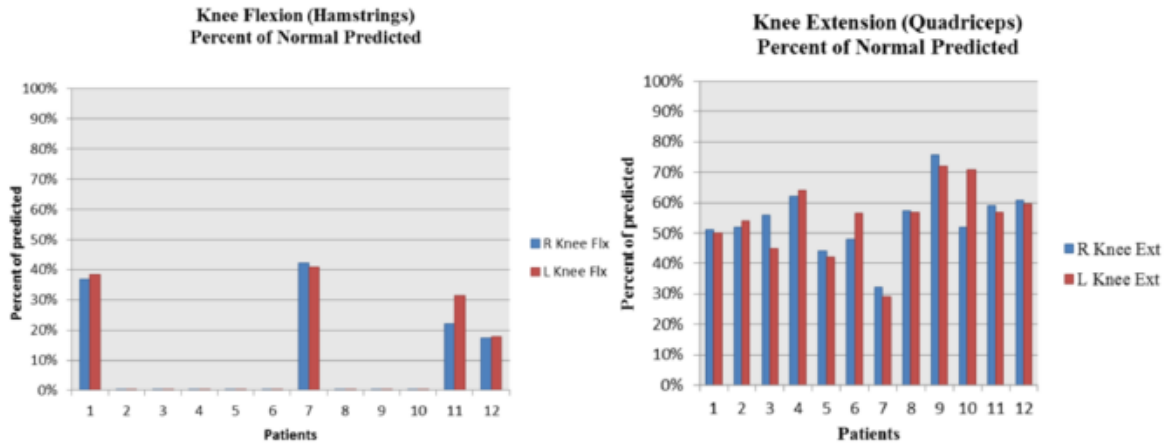


図 2.7.2.5-1 GNE ミオパチー患者における被験者ごとの膝屈筋及び膝伸筋の筋力の予測標準値に対する百分率

2.7.2.5.1.2 筋力計による筋力測定（股関節）

股関節の筋肉群では筋力がすべて低下しており、特に屈筋、内転筋で顕著であり、外転筋が最も強かった。重力に抗して前かがみになるか、片足で立たなくてはならず、伸筋の測定が最も難しいため、信頼性が低く、筋力の弱い場合は正しく測れないことが判明した（図 2.7.2.5-2）。

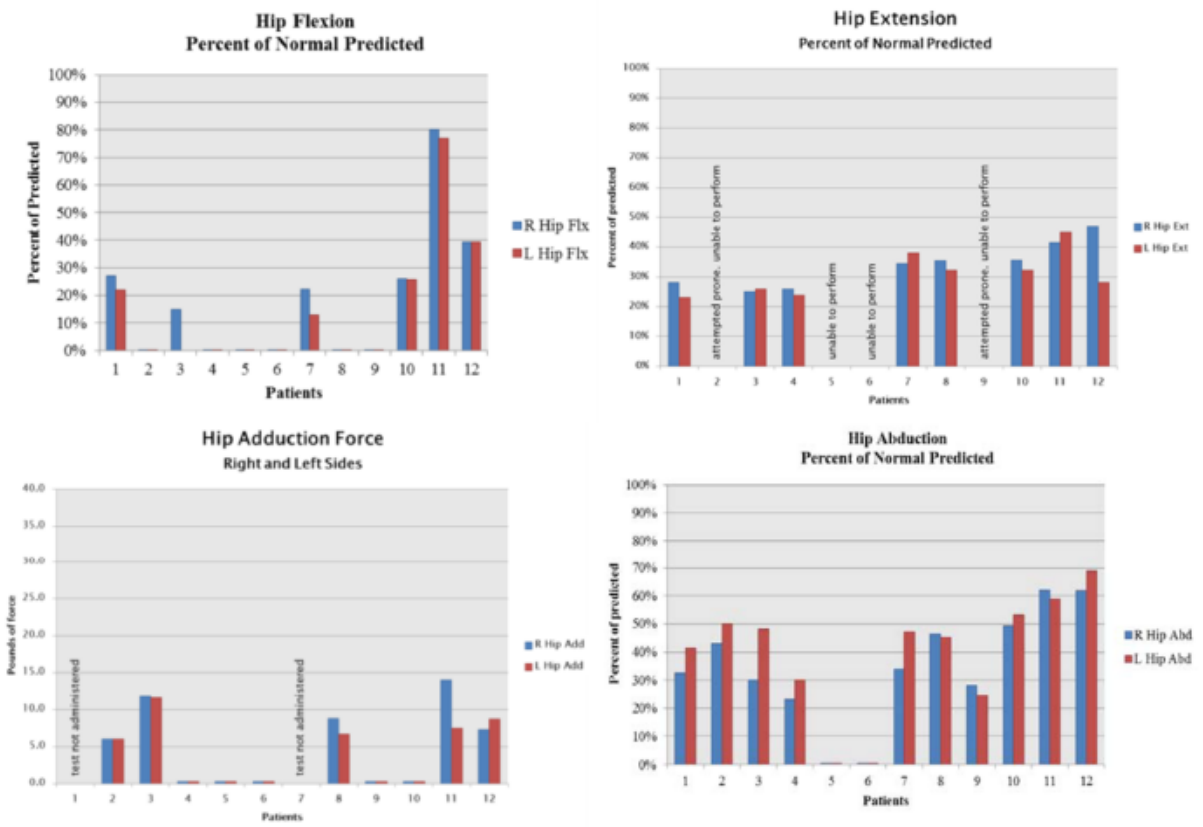


図 2.7.2.5-2 GNE ミオパチー患者における被験者ごとの股関節屈筋、股関節伸筋、股関節内転筋及び股関節外転筋の筋力の予測標準値に対する百分率

2.7.2.5.1.3 筋力計による筋力測定（上肢）

ほとんどが正常者の 80%に達しなかったが、下肢や股関節より筋力は強かった。一般に肘屈筋（上腕二頭筋）は肘伸筋（上腕三頭筋）より強かった。肩外転筋（中央の三角筋）が、全患者で最も弱かった（図 2.7.2.5-3）。

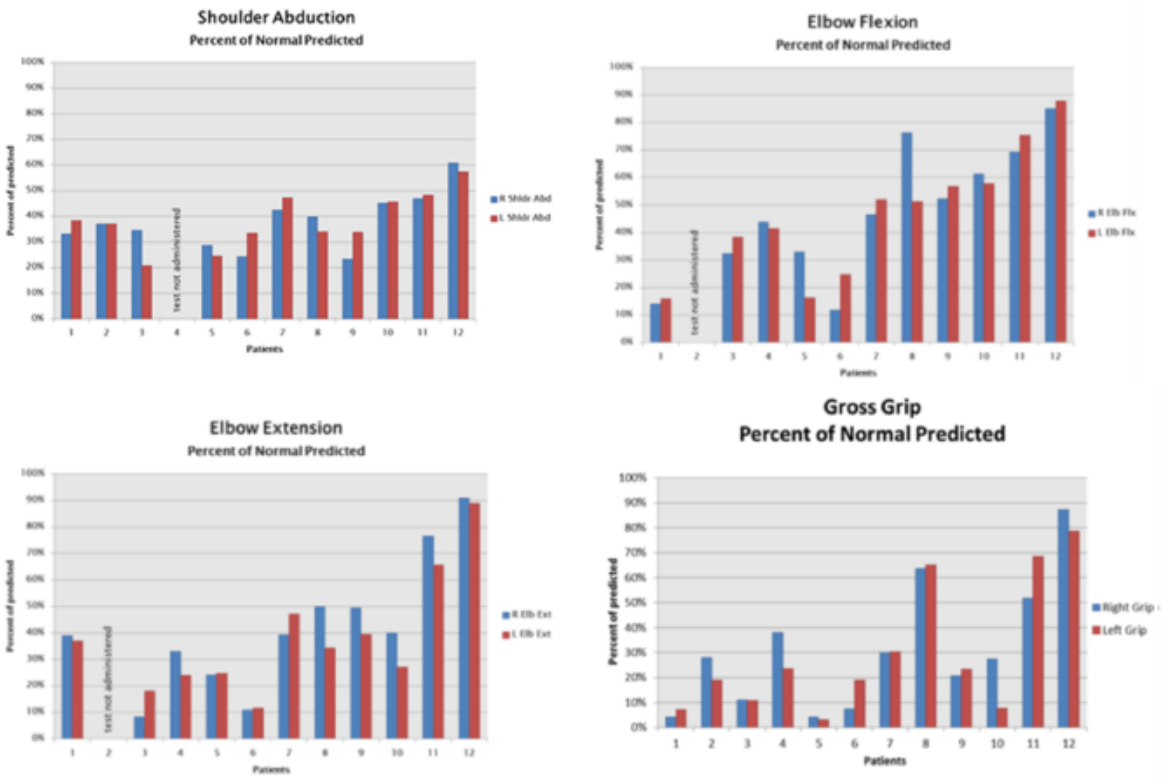


図 2.7.2.5-3 GNE ミオパチー患者における被験者ごとの肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋及び握力の筋力の予測標準値に対する百分率

2.7.2.5.1.4 6 分間歩行試験(6MWT)

6 分間歩行試験[8,9] について、3 例では下肢の筋力が低下しており、安全にできないため実施せず、残り 9 例中 8 例で実施した。膝屈筋、股関節屈筋、内転筋及び外転筋の弱い患者で特に歩行の障害が大きかった（図 2.7.2.5-4）。

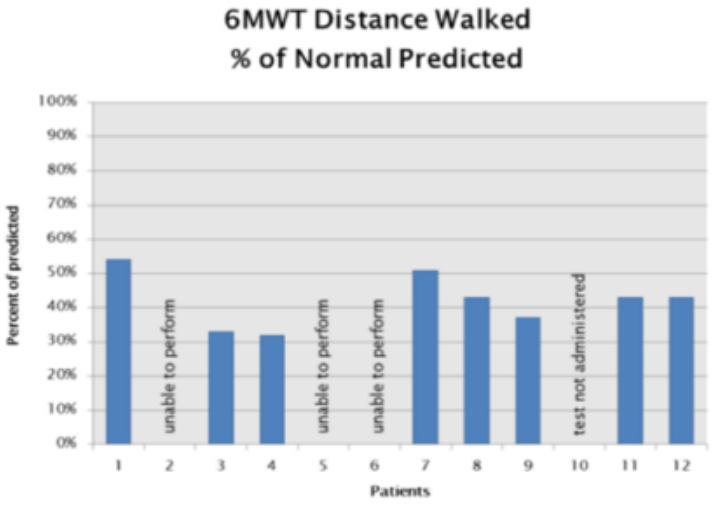


図 2.7.2.5-4 GNE ミオパチー患者における被験者ごとの 6 分間歩行試験（6MWT）の歩行距離の予測標準値に対する百分率

2.7.2.5.1.5 歩行速度試験

歩行速度試験[10]を 11 例で実施した。全実施者で最高速度と快適な速度の両方で試験を実施できた。6 分間歩行試験（6MWT）が安全に実施できない患者に適していると思われた。6 分間歩行試験（6MWT）の歩行距離が短い筋力の低下した患者では、歩行速度は低く、快適な速度より最高速度の方が正常者より低かった。筋力低下が進んでいるためより筋力を必要とする最高速度で正常者より低くなったと考えられた。（図 2.7.2.5-5）。

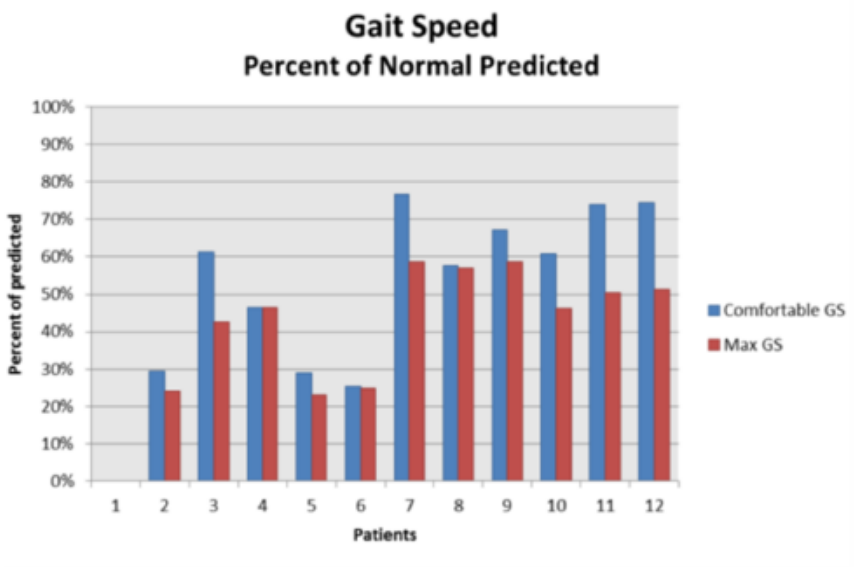


図 2.7.2.5-5 GNE ミオパチー患者における被験者ごとの歩行速度の予測標準値に対する百分率

2.7.2.5.1.6 坐位立位変換試験

坐位立位変換試験[11,12]について、12 例全例で本試験が実施できるかどうか検討したが、6 例のみで実施できた。膝屈筋（ハムストリング）の筋力のある 3 例が補助なしで立ち上がることができ、坐位から立位への変換に重要な役割を果たしていることがわかった。7 例で肘掛が必要で、2 例で他者の支援を要した。股関節、大腿四頭筋、ハムストリングの著しい筋力低下を認めた患者では本試験の実施が難しかった（図 2.7.2.5-6）。

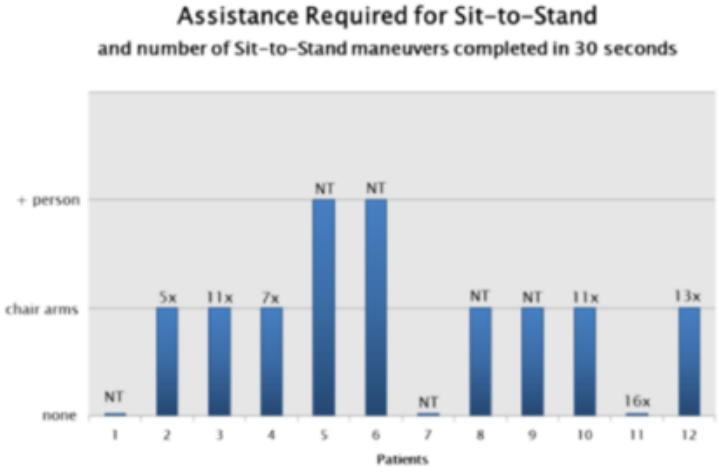


図 2.7.2.5-6 GNE ミオパチー患者における被験者ごとの坐位立位変換試験の回数の予測標準値に対する百分率

2.7.2.5.1.7 1 kgの負荷上腕挙げ試験

6 例で実施を試みたが 2 例は肩の可動範囲に制約があって試験を実施できなかった（図 2.7.2.5-7）。

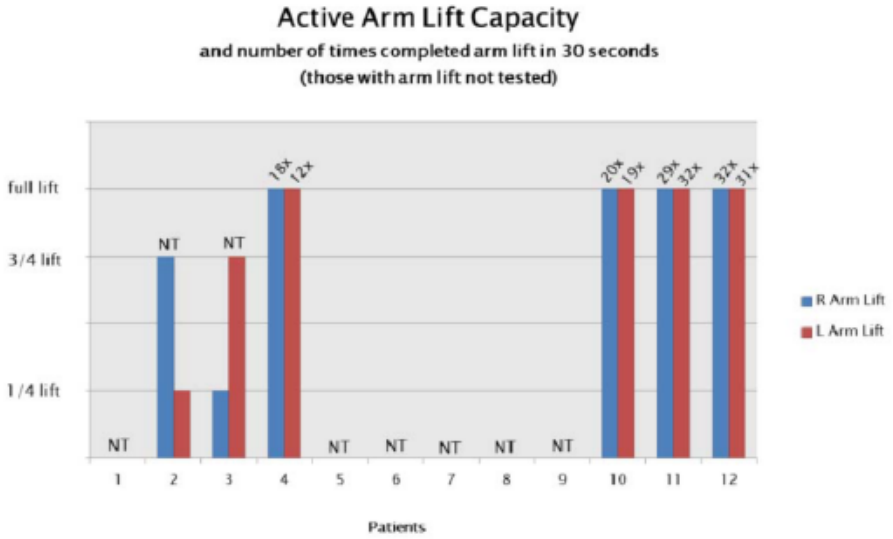


図 2.7.2.5-7 GNE ミオパチー患者における被験者ごとの負荷上腕挙げ試験の回数の予測標準値に対する百分率

2.7.2.5.1.8 肺活量測定

肺機能検査[13]を 4 例で行った。うち 3 例で強制肺活量（Forced Vital Capacity：FVC）は正常範囲内であった（>80%正常値）。他の患者は試験の実施が難しく、信頼性に疑問があった。

2.7.2.5.1.9 神経筋疾患患者の QOL アンケート(INQoL)

神経筋疾患患者の QOL アンケート(INQoL)[14]を 6 例に実施した。GNE ミオパチーの患者で使用するのが適切か否かを開発者と検討中で試験的に実施したため、すべてを評価しなかった。筋力低下が患者にとって最も問題であり、以下は、疲労、痛み、筋肉のこわばりの順であった。他の質問により症状が自立や日常生活動作に与える影響が明らかになった。障害が重い患者ほど人間関係、外見、感情に影響があった。この結果から、神経筋疾患患者の QOL アンケート（INQoL）は GNE ミオパチーの症状が患者の QOL に与える影響を捉え、治療効果による変化に敏感であることが示唆された。

2.7.2.5.1.10 筋ジストロフィー機能評価尺度（MDFRS）

筋ジストロフィー機能評価尺度（MDFRS）[15]について、障害が重いほど点数が低くなるが 6 例に実施したところ 132 点中 99～117 点と点数の差が小さく、本疾患の重症度を適切に評価できないと考えられた。

2.7.2.5.1.11 結論

筋力計によるいくつかの筋肉群の測定値は信頼できると考えられた。下肢では正常値の 80%未満ではあるが膝伸筋（大腿四頭筋）が多く残存していた。上肢では肘屈筋の患者間の変動が最も小さかった。

外国第Ⅱ相試験では、6 分間歩行試験（6MWT）を実施できない患者のために、2 分間歩行試験（2MWT）、25 フィート歩行速度試験が追加され、また階段昇降試験も実施されることとなった。坐位立位変換試験、負荷上腕挙げ試験も実施されることとなったが、肺機能には有意な影響を受けていないため、評価項目から除外された。

神経筋疾患患者の QOL アンケート(INQoL)は GNE ミオパチーの評価に適切と考えられたが、筋ジストロフィー機能評価尺度（MDFRS）には限界があり、GNE ミオパチーのための新たな評価系を検討することとなった。

2.7.2.5.2 電気抵抗筋電図の探索試験（UX001-CL103）

（添付資料 5.3.5.4-2）

電気抵抗筋電図は筋肉の構造及び構成の情報及び非侵襲性の迅速な定量法で長期間の変化を示すことができるものである。ALS の第Ⅱ相試験においては電気抵抗筋電図を解析することにより、臨床試験の費用を半分以上削減できた。

進行の遅い神経筋疾患の評価法として、筋力測定は再現性に限界があり、患者の筋力・疲労における違いと測定者間の違いによるものである。それ故わずかだが重要な治療効果の評価に限界があり、また顕著なフロア効果、シーリング効果があるため、有効性評価が難しくなる。電気抵抗筋電図は定量的でフロア効果、シーリング効果が個々の筋肉で小さく再現性が高い。比較的限られた筋肉が緩やかに侵される GNE ミオパチーには、この評価法は理にかなったものであると考えられた。

5 例（女性 4、男性 1）を対象に各被験者に 3 回試験を実施した。最初は 15 個の右側の筋肉に、2 回目は 6 個の左側の筋肉に行い、左右差を検討した。3 回目は 6 個の右側の筋肉に行い、期間及び評価者間の再現性を検討した。

測定時間は 1 つの筋肉当たり 2.2 分であった。50 kHz での抵抗の再現性は GNE ミオパチー患者の 6 つの筋肉及び健康成人の筋肉で同様に高く R^2=0.95 であった。また、以下に 50 kHz での抵抗を 5 つの筋肉で示した。GNE ミオパチー患者では健康成人に比べ低値を示し、遠位筋の方が患者と健康成人で違いが明瞭となった（図 2.7.2.5-8）。