目次

略語・略号一覧 3
2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 薬理学的分類の特定 4
2.5.1.2 治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面 5
2.5.1.2.1 GNE ミオパチーの臨床像 5
2.5.1.2.2 GNE ミオパチーの病理像 6
2.5.1.2.3 GNE ミオパチーの病因 6
2.5.1.2.4 GNE ミオパチーの原因遺伝子：GNE 7
2.5.1.2.5 GNE ミオパチーの検査所見 8
2.5.1.2.6 GNE ミオパチーの疫学 8
2.5.1.3 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景 9
2.5.1.4 臨床開発計画 10
2.5.1.5 試験のデザイン、実施、解析に関して、現行の標準的方法との一致点、不一致点 20
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 21
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 22
2.5.3.1 国内第Ⅰ相試験（1） 22
2.5.3.2 国内第Ⅰ相試験（2） 23
2.5.3.3 外国第Ⅰ相試験 23
2.5.3.4 国内外の臨床試験の薬物濃度 24
2.5.4 有効性の概括評価 25
2.5.4.1 第Ⅱ/Ⅲ相試験の試験方法 25
2.5.4.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の有効性のまとめ 28
2.5.4.3 国内有効性確認試験の試験方法 31
2.5.4.4 外国第Ⅱ相試験の有効性のまとめ 36
2.5.4.5 外国第Ⅱ相延長試験の有効性のまとめ 37
2.5.4.6 外国第Ⅲ相試験の有効性のまとめ 39
2.5.4.7 有効性の考察 39
2.5.4.7.1 国内外のプラセボ対照二重盲検試験の有効性について 40
2.5.4.7.1.1 主要評価項目又は上肢筋力合計点数変化量 40
2.5.4.7.1.2 主要評価項目以外の項目 41
2.5.4.7.2 自然経過との比較ついて 45
2.5.4.7.3 外国第Ⅲ相試験で有効性が確認できなかった理由について 46
2.5.4.7.3.1 筋力の個体差が大きい被験者を対象にしたこと 48
2.5.4.7.3.2 筋力の測定値のばらつきが大きかったこと 48
2.5.4.7.3.3 7ヵ国 13 施設で実施され、遺伝子型も含め多様な集団を対象にしたこと 50
2.5.4.8 有効性のまとめ 53
2.5.5 安全性の概括評価 54
2.5.5.1 薬理学的に特徴的な有害作用 54
2.5.5.1.1 薬理学的分類 54
2.5.5.1.2 シアル酸の生体内での機能と有害事象についての考察 55

2.5.5.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関する情報 59
2.5.5.3 臨床試験の対象集団の特徴及び曝露の程度 59
2.5.5.4 比較的よく認められる重篤でない有害事象 61
2.5.5.5 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 62
2.5.5.6 各試験計画の類似性及び相違点 63
2.5.5.7 部分集団における有害事象発現率の差異 64
2.5.5.8 投与量、投与方法、投与期間と有害事象の関連性 64
2.5.5.8.1 投与量別有害事象発現率 64
2.5.5.8.2 投与方法別有害事象発現率 65
2.5.5.8.3 投与期間別有害事象発現率 65
2.5.5.9 長期投与の安全性 65
2.5.5.10 有害事象（副作用）の予防、軽減、管理方法 66
2.5.5.11 過量投与に対する反応、依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性、又はそれらのデータの欠如 67
2.5.5.11.1 過量投与に対する反応 67
2.5.5.11.2 依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性 67
2.5.5.12 世界における市販後使用経験 67
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 68
2.5.6.1 治療の背景 68
2.5.6.1.1 疾患又は症状 68
2.5.6.1.2 現行の治療 68
2.5.6.2 ベネフィット 70
2.5.6.3 リスク 71
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 72
2.5.7 参考文献 73

略語・略号一覧

略語･略号	内容
0/3 g/日	プラセボ 24 週投与後 3 g/日 24 週投与（外国第Ⅱ相試験）
0/6 g/日	プラセボ 24 週投与後 6 g/日 24 週投与（外国第Ⅱ相試験）
3/3 g/日	3 g/日 48 週投与（外国第Ⅱ相試験）
6/6 g/日	6 g/日 48 週投与（外国第Ⅱ相試験）
6MWT	6 分間歩行試験（6 minute walking test）
AFO	短下肢装具（ankle-foot orthosis）
CGI	臨床全般印象度（Clinical Global Impression）
CHMP	欧州医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use）
CK	クレアチンキナーゼ（creatine kinase）
C_{max}	最高濃度（maximum concentration）
CMP-Neu5Ac	Cytidine-5′-monophospho-*N*-acetylneuraminic acid
CT	コンピュータ断層撮影（Computed Tomography）
Da	統一原子質量単位（dalton、Da）
DMRV	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（Distal myopathy with rimmed vacuoles）
FAS	有効性の最大解析集団（Full Analysis Set）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GEE	一般化推定方程式（generalized estimating equation）
GM3	Neu5Acα(2-3)Galβ(1-4)Glc-ceramide
GNE 又は GNE/MNK	glucosamine（UDP-*N*-acetyl）-2-epimerase / *N*-acetylmannosamine kinase 又は UDP-acetylglucosamine 2-epimerase/acetylmannosamine kinase
GNEM	GNE ミオパチー（GNE myopathy）
GNEM-FAS	GNE ミオパチー機能活動尺度（GNE myopathy Functional Activities Scale）
hIBM	遺伝性封入体ミオパチー（Hereditary inclusion body myopathy）
INQoL	The Individualized Neuromuscular Quality of Life
IVIG	静注免疫グロブリン製剤（intravenous immune globulin）
KDN	2-keto-3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nononic acid
ManNAc	*N*-アセチルマンノサミン（*N*-Acetylmannosamine）
NCAM	神経細胞接着分子（Neural cell adhesion molecule）
NCNP	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター（National Center of Neurology and Psychiatry）
NEDO	国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）
Neu5Ac	アセノイラミン酸（aceneuramic acid）、*N*-アセチルノイラミン酸（*N*-acetylneuraminic acid）
Neu5Gc	*N*-グリコリルノイラミン酸（*N*-glycolylneuraminic acid）
QOL	Quality of Life
Remudy	神経・筋疾患患者登録（Registry of Muscular Dystrophy）
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、*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
TK	Toxicokinetics（トキシコキネティクス）
UDP	ウリジン二リン酸（Uridine diphosphate）
UEC	上肢筋力合計（upper extremity composite）

2.5 臨床に関する概括評価

GNE ミオパチー（縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（Distal myopathy with rimmed vacuoles（DMRV）、遺伝性封入体ミオパチー（hereditary inclusion body myopathy（hIBM）、埜中病とも言われる）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 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 年縁取り空胞を伴う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（UDP-GlcNAc）2-エピメラーゼ/*N*-アセチルマンノサミンキナーゼ（GNE/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の改善が期待されることが判明した。

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター（以下、「NCNP」）疾病研究第一部では、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーのモデルマウスを作製し、これに発症しないうちからアセノイラミン酸を与え続けると運動能力、骨格筋の収縮力、生化学パラメータ、筋病理像などが正常マウスと同程度に推移することを明らかにした。この研究により、アセノイラミン酸を摂取すると縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの患者の病態の改善ないし進行抑制が期待できることが判明した。

この研究の成果を受けて、2009 年 3 月に同センター及び遠位型ミオパチー患者会より、ノーベルファーマ株式会社（以下、「ノーベルファーマ社」）に本剤の開発要請があり、公的助成が得られることを前提に協力することとなった。ノーベルファーマ社は開発資金を得るべく同センターの研究成果をもとに、「アセノイラミン酸の難病治療薬での実用化」として国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（以下、「NEDO」）のイノベーション推進事業に申請したところ、2009 年 8 月に採択された。これと前後して、厚生労働省医政局研究開発振興課、同省医薬食品局審査管理課、監視指導・麻薬対策課及び食品安全部基準審査課に個別に相談し、食品ではなく医薬品としての開発に向けての指導を受けた。以来、同センター、東北大学及びノーベルファーマ社により実用化開発を進めてきた。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類の特定

シアル酸は 9 炭糖骨格の α ケト酸を持つ糖（2-ケト-3-デオキシノノン酸）の総称で、本剤の有効成分であるアセノイラミン酸は代表的なシアル酸である[2,3)]。呼称として従来から「*N*-アセチルノイラミン酸（*N*-acetylneuraminic acid）」が使用され、しばしば「sialic acid（シアル酸）」の総称がアセノイラミン酸の代わりに使用されてきた。生体内では遊離体として存在するのはわずかであり、ほとんどが糖タンパク質、糖脂質の糖鎖非還元末端に存在する。患者に投与

したアセノイラミン酸は遊離体として作用を示すわけではなく、筋肉においてタンパク質、脂質に付加することで、その機能を発揮すると考えられる。

本剤の目標とする適応症は「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」である。GNE ミオパチーは縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー、遺伝性封入体ミオパチー、埜中病などとも呼ばれ、アセノイラミン酸の生合成過程にある酵素をコードする GNE 遺伝子の変異が原因で発症するとされる遠位型ミオパチーである[1)]。アセノイラミン酸の不足が疾患の原因と考えられたため、NCNP 神経研究所にて 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疾患の進行を忠実に再現するモデルマウスを作製し、それに発症前からアセノイラミン酸を投与したところ予防効果が確認された[4,5)]。

2.5.1.2 治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面

GNE ミオパチーは、アセノイラミン酸の生合成過程にある酵素をコードする GNE 遺伝子の変異が原因で筋組織でのアセノイラミン酸の供給不足が原因で発症するとされる遠位型ミオパチーである[6,7,8,9,10,11)]。ただし、詳細な発症機序は解明されておらず、治療薬もない[12)]。2015 年「遠位型ミオパチー」は指定難病に認定された。以下に本剤の治療対象となる GNE ミオパチーの臨床像、病理像などについて概説する。

2.5.1.2.1 GNE ミオパチーの臨床像

幼児期に明らかな異常はなく、多くは成人早期に発症するが 10～60 代までの幅広い年代で発症する。病初期の罹患筋は、この疾患に極めて特徴的で、下肢の遠位筋、特に前脛骨筋であり、下垂足が認められることが多い。腸腰筋や大腿二頭筋の近位筋も早期から影響を受ける。歩行速度の低下、歩行困難、つまずき、つま先上げ困難、歩容の異常などが初発症状として挙げられる[13,14,15,16)]。

進行し下肢全体の筋肉が侵されると歩行が困難となり車椅子を使用することになるが、かなり進行しても大腿四頭筋は侵されにくいことが特徴であり、その点が診断上重要とされ「Quadriceps-sparing myopathy」の別名もある[17)]。我が国の神経・筋疾患患者登録システム Remudy（Registry of Muscular Dystrophy）の情報によれば、発症から歩行喪失までの推定平均期間は 21 年であるが、個体差が大きく 10 年で歩行不能になる例もある[18)]。

上肢も下肢に遅れて遠位、近位筋ともに筋力が低下していく。歩行不能例では頸部も筋力が低下し不安定になり、移動や介助の支障になる例も多い。特に冬期に手足の冷感が問題になる[19)]。呼吸機能は比較的保持されるが低下例はあり、早期発症の重症患者で夜間の人工呼吸が必要になる例も存在する[20)]。咽頭筋の変性による嚥下障害は生じないが、頸筋の筋力低下によるポジショニングの問題により嚥下困難を生じることがある[21)]。心臓への影響は少ないとされている[22)]。

このように筋力の低下に伴い、健康管理、QOL の低下などが問題となり、やがて日常生活において常時介助が必要になり、重症の患者は寝たきりになることもある。しかし、臨床的重症度や

進行の速さにかなり個体差があることが、最近になって知られるようになった[23]。生命予後に関する知見は確立していない。

2.5.1.2.2 GNE ミオパチーの病理像

罹患筋には多数の小角化した大きさが大小不同の萎縮線維が認められ、この萎縮した筋線維に縁取り空胞（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）が多く認められる。電顕ではミエリン小体や核内封入体などの所見を認める[13,14,24]。

自己貪食空胞の集塊である縁取り空胞の縁の部分はゴモリ・トリクローム変法で赤紫色に染色される顆粒で構成されており、電顕で観察すると、この顆粒 1 個が自己貪食空胞ないしはその類縁構造物であるミエリン様小体 1 個を反映している。縁取り空胞の空隙は、多くの自己貪食空胞が光顕標本作成段階でスライドグラスから剥がれてしまうためにできた人工産物であり、電子顕微鏡的観察ではこのような空隙は認められない[25]。

縁取り空胞にはアミロイド沈着やリン酸化タウタンパク質を認め、アルツハイマー類似の変性過程が存在すると考えられている[26,27]。

2.5.1.2.3 GNE ミオパチーの病因

イスラエルの研究グループにより、ペルシャ系ユダヤ人の hIBM の患者の家系で常染色体劣性遺伝を示し、第 9 染色体上に原因遺伝子が存在すること[28]、またアセノイラミン酸生合成経路の最初の 2 段階を触媒す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が報告された[1]。GNE/MNK は UDP-acetylglucosamine から acetylmannosamine へのエピマー化と acetylmannosamine の C6 位の水酸基のリン酸化の 2 つの反応を触媒する[29,30]。GNE ミオパチー患者では UDP-GlcNAc 2-エピメラーゼと ManNAc キナーゼの活性低下を示すが、活性の完全欠損ではないため、患者の血清中総アセノイラミン酸濃度は正常であり、筋組織のシアリル化はやや低下している程度である[31]。しかし、患者あるいは疾患モデルマウスの筋肉の α-ジストログリカン[32,33]、神経細胞接着分子（NCAM）[34]、ネプリライシン[35] 及び GM3 ガングリオシド[36] のシアリル化の低下が報告されていること、NCNP 神経研究所の疾患の進行を忠実に再現するモデルマウスにてアセノイラミン酸の予防効果が確認されたことより、疾患の成因に糖タンパク質、糖脂質のシアリル化の低下が関連していることが推察される。すなわち、シアリル化の低下により機能の異常、低下がもたらされ、シアル酸の補充によりそれが回復することが考えられるが、GNE の変異が病態にもたらす機序は正確には解明されていない[37]。

最近になって、ヒト GNE ミオパチー患者及びモデルマウスの低シアリル化筋肉において、筋肉タンパク質が S-ニトロシル化によって高度に修飾され、酸化ストレス応答性遺伝子が有意にアップレギュレートされることが報告された[38]。In vitro 及び in vivo のモデルで、活性酸素種（ROS）の産生は、細胞のシアリル化の低下にともない上昇した。また、シアル酸摂取により全体的なシアリル化を増加させ、ROS 及び S-ニトロシル化タンパク質を減少させ、抗酸化剤である

N-アセチルシステインの経口投与により、モデルマウスの筋萎縮と筋力低下の改善がみられた。このように、本疾患の病因に酸化ストレスが関与しており、シアル酸投与により改善が期待できることが示唆されている。

GNE ミオパチー患者で GNE 遺伝子の変異が見られること、疾患モデルマウスを用いた治療研究で低シアル酸の改善により表現型が回復したことより、GNE 遺伝子変異によるシアル酸合成の低下が筋委縮や筋線維の変性を引き起こすと考えるのが自然であるが、極端な例として、GNE 遺伝子にホモ接合型の変異を有していながら 60 歳を過ぎても無症状の例が見出されており[7,39]、一般には GNE 遺伝子以外にも本疾患の成因を規定する因子が存在すると考えられている。

同じ変異を有する患者であっても重症度にはかなり個体差があり、典型的な症状が認められない例（通常は侵されにくい大腿四頭筋や顔の筋肉が侵される例、好発部位である遠位筋が侵されない例、炎症が認められる例）がみられたり、上述のように高齢になっても発症しない例があることも判明している。従って、重症度を規定する遺伝子型は明らかでないと考えられる。日本人で最も多い p.V603L（旧称 p.V572L）の変異は二番目に多い p.D207V（旧称 p.D176V）やユダヤ人に多い p.M743T（旧称 p.M712T）よりも、p.A662V（旧称 p.A631V）の変異は p.V727M（旧称 p.V696M）よりも重症傾向にあるとの報告がある[39,40,41]。

2.5.1.2.4 GNE ミオパチーの原因遺伝子：GNE

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り、略称は GNE 又は GNE/MNK である。当初はエピメラーゼ部分とキナーゼ部分が別個に存在し機能していると考えられていたが 1997 年に二機能を併せ持つ一つの酵素であることが発見された[28,29]。GNE は非常に保存性の高いタンパク質で、その主たるアイソフォーム GNE1 はほとんどの哺乳類では 722 個のアミノ酸からなり（ジャイアントパンダは 721 個）、分子量は 79 kDa であり、配列は 98%を超えて同一である。完全な立体構造は明らかになっていないが、GNE1 は大きくエピメラーゼ部分とキナーゼ部分に分かれ、1～378 アミノ酸残基が前者、410～684 アミノ酸残基が後者、その間の 378～410 アミノ酸残基がヒンジドメインとして想定されているが、区分は明確ではない[42]。また、アロステリック酵素であり、活性体 CMP-Neu5Ac がシアル酸合成の阻害作用を示す。CMP-Neu5Ac のフィードバック機構が働かなくなる疾患としてシアリル尿症[43]があり、エピメラーゼ部分の 255～275 のアミノ酸残基に変異がある。

GNE ミオパチーの変異はオープンリーディングフレームのほぼ全長にわたって幅広く分布しており、GNE ドメインあるいは MNK ドメイン単独のホモ接合体変異であっても、GNE ドメインと MNK ドメインに遺伝子変異をそれぞれ 1 つずつ有する複合ヘテロ接合体であっても GNE ミオパチーを発症しうる。これまでに世界で 200 以上の変異が報告されている[44,45]が、ほとんどがミスセンス変異である。イスラエルのユダヤ人など世界で最も多く認められている変異は p.M743T（旧称 p.M712T）であり、日本人で最も頻度の高い変異は p.V603L（旧称 p.V572L）(46.8%)、p.D207V（旧称 p.D176V）(21.9%)、p.C44S（旧称 p.C13S）(3.2%) である[37]。

GNE には、4 種類の転写アイソフォームが知られている[42]。GNE2 は GNE1 の N 末端にさらに 31 アミノ酸残基が付加したもので、分子量は 82 kDa であり、エピメラーゼ活性は弱い。GNE3 は GNE1 から 55 残基が減って 14 残基が加わったもので、分子量は 75 kDa である。GNE3 は霊長類に限定されたタンパク質で、組換えタンパク質として解析されただけであり、エピメラーゼ活性はほとんどない。キナーゼ活性のみが全アイソフォームで類似している。GNE1 及び GNE2 はいずれも脊椎動物に存在する。GNE1 のみが全身で発現しているが、その量はわずかで検出は容易でない。肝臓で比較的強く発現しているが、骨格筋での発現は非常に低い水準である[46]。動物実験で GNE は 4 量体や 6 量体で活性を示すとされている[47,48]。

野口らは GNE ミオパチー患者の白血球で GNE 活性の低下していることを確認し、遺伝子変異と GNE の酵素活性の関係を調べた。GNE ドメインの変異では GNE 活性が選択的に低下し、MNK ドメイン内の変異では MNK 活性が選択的に低下していたが、完全な機能喪失変異はなかった[31]。

2.5.1.2.5 GNE ミオパチーの検査所見

症状の自覚がない時点からクレアチンキナーゼ値上昇が観察され、1,000 IU/L 程度に達することもある。筋委縮の進行につれて低下し、正常かやや高い程度となり、歩行喪失後には筋肉量が減っているため、むしろ低値となる[21]。呼吸機能は比較的保持されるが、重症例では肺活量低下を伴う[20]。筋電図では、主に筋原性変化が認められる[15,24]。筋力低下とほぼ平行して骨格筋 CT により筋委縮が確認できる[15]。早期では中殿筋・大腿屈筋、前脛骨筋の萎縮や脂肪置換のみが認められる一方、大腿四頭筋は保持される。進行例では全身の骨格筋の委縮を認め、大腿四頭筋でも萎縮や脂肪置換を認めるようになる[21]。

2.5.1.2.6 GNE ミオパチーの疫学

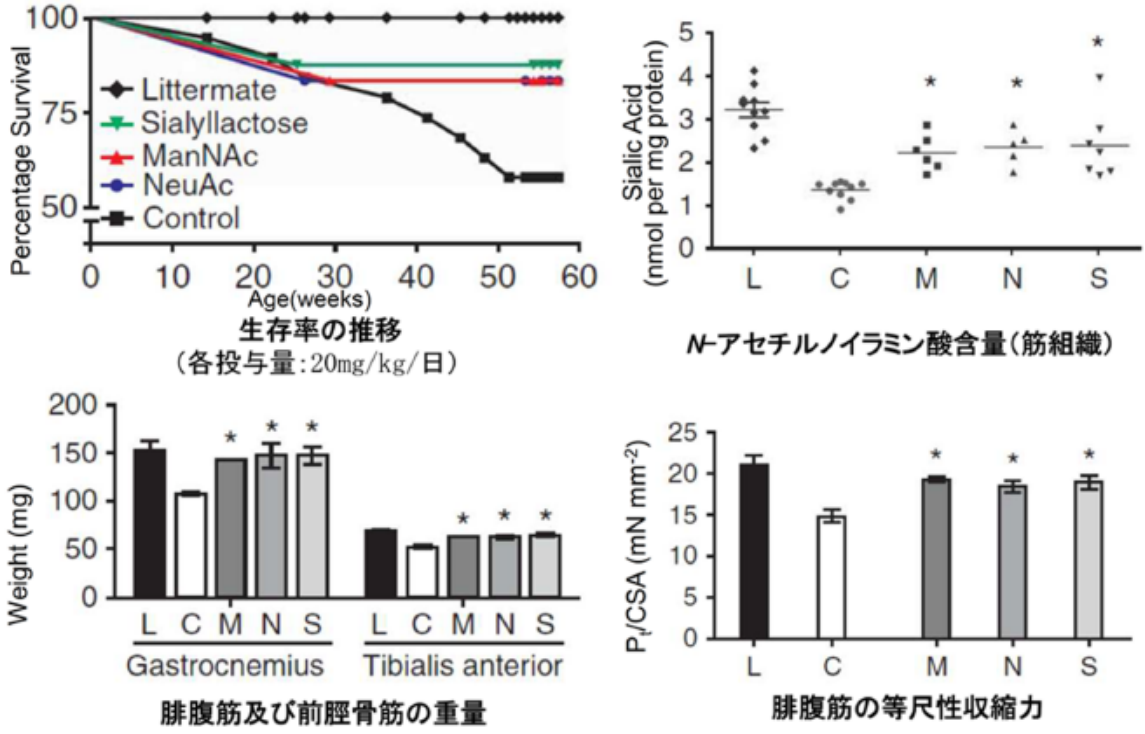
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）遠位型ミオパチーの実態調査 平成 21 年度総括・分担研究報告書[49]によれば、NCNP にて 1978 年～2005 年に筋病理診断を受けた DMRV 患者は 42 人であり、国内患者数が 2,000～4,000 人程度と推計されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD)は同期間に 502 人（国内患者数の約 1/4～1/8 に相当）であったことから、国内 DMRV 患者数は 167～345 人と推定される。また、国立精神・神経医療研究センターには、全国から筋病理診断のための標本が寄せられるが、前述の報告書作成時（2009 年 5 月）までに NCNP にて遺伝学的診断が確定した DMRV の患者数は累積 135 人と報告された。その後、2017 年 10 月末までに 289 家系 308 人（男性 136 人、女性 172 人）の患者で遺伝学的診断が確定された[50]。また、NCNP が運営する神経・筋疾患患者登録システム Remudy（Registry of Muscular Dystrophy）への登録依頼患者数は 2022 年 5 月末現在 238 人となっている[51]。

GNE ミオパチー患者は全世界から報告があり発現頻度は 1/1,000,000 人ほどであり、イスラエルを始めとした中東のユダヤ人、日本人に高頻度にみられる[37]。米、中東でそれぞれ 100 人程度が確認されており、他の地域ではバハマ、中国、タイ、インド、イタリア、台湾、韓国、チュニジアなどから報告されている[5,52] が、患者数は非常に少ない。全世界合計でも 1,000～2,000 人程度と推定される。

2.5.1.3 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

本疾患ではアセノイラミン酸（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 遺伝子に変異があり[5-11]、特定のタンパク質、脂質のシアリル化の異常が報告されている[32-36]。

NCNP 神経研究所では、GNE 遺伝子のノックアウトヘテロマウスと日本人の GNE ミオパチー患者で 2 番目に多い変異型 GNE 遺伝子を組み込んだマウスを掛け合わせ、内在性マウス GNE 遺伝子が破壊され、変異型ヒト GNE 遺伝子だけを発現するモデルマウスを作製した[4]。このマウスは GNE ミオパチー患者の疾患の進行を非常によく再現した。また、アセノイラミン酸、その前駆体である *N*-アセチルマンノサミン、シアリル乳糖のいずれかを 10～20 週齢のモデルマウスに発症前から投与して、アセノイラミン酸濃度及び生存率の上昇、クレアチンキナーゼ濃度の低下、筋病理像、筋力、筋重量、運動機能の改善を確認した[5]（図 2.5.1-1）。



＊：P<0.05 vs コントロール群
注）L:Littermate C:Control M:ManNAc N:Neu5Ac S:Sialyllactose

図 2.5.1-1 GNE ミオパチーマウスの生存率、アセノイラミン酸含量（筋組織）、腓腹筋及び前脛骨筋の重量、腓腹筋の等尺性収縮力へのアセノイラミン酸（Neu5Ac）、*N*-アセチル-D-マンノサミン（ManNAc）及びシアリル乳糖の影響

また、ヒト GNE ミオパチー患者及びモデルマウスの低シアリル化筋肉において、筋肉タンパク質が S-ニトロシル化によって高度に修飾され、酸化ストレス応答性遺伝子が有意にアップレギュレートされることが報告された[38]。In vitro 及び in vivo のモデルで、活性酸素種（ROS）の産生は、細胞のシアリル化の低下にともない上昇した。また、シアル酸摂取により全体的なシアリル化を増加させ、ROS 及び S-のニトロシル化タンパク質を減少させ、抗酸化剤である N-アセチルシステインの経口投与により、モデルマウスの筋萎縮と筋力低下の改善がみられた。このように、本疾患の病因に酸化ストレスが関与しており、シアル酸投与により改善が期待できることが示唆された。

2.5.1.4 臨床開発計画

NCNP の成果をもとに、2009 年 3 月、NCNP 及び遠位型ミオパチー患者会からノーベルファーマ社に開発要請があり、同社は公的助成金が受けられることを条件に本薬を開発することを約束した。公的助成を前提にしたのは、以下の理由による。

- 本疾患は当時国内で約 100 人が確認されているほどの極めてまれな疾患であるため、事業としての開発は困難と考えられた。そのため、企業への開発依頼はノーベルファーマ社への依頼以前にも何度も試みられていたが、開発企業が現れない状況が続いていた。

- 本疾患の症状の進行は緩やかで有効性の確認には少なくとも数年間の期間が必要と考えられ、評価指標が確立されていないので評価が難しく、本薬を医薬品として開発することにはかなりのリスクを伴うことが明らかだった。

NCNP からは、アセノイラミン酸をかつて去痰剤として開発しようとした国内企業があり、6 ヵ月のラット、イヌ毒性試験、ラットでの薬物動態試験などの非臨床試験成績、投与量は少ないが臨床試験成績が公表されているとの情報が提供された。ノーベルファーマ社では公表論文を収集し、生データへのアクセスが可能か否かを当時の開発者に問い合わせたが、残念ながら生データは廃棄されていた。以上を踏まえ、厚生労働省医政局研究開発振興課、同省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、食品安全部基準審査課に、アセノイラミン酸は食品中にも含まれるため食品としての開発の可能性がないか、非臨床試験はどこまで実施する必要があるかなど指導を受けた。厚生労働省からの見解の概略を以下に示した。

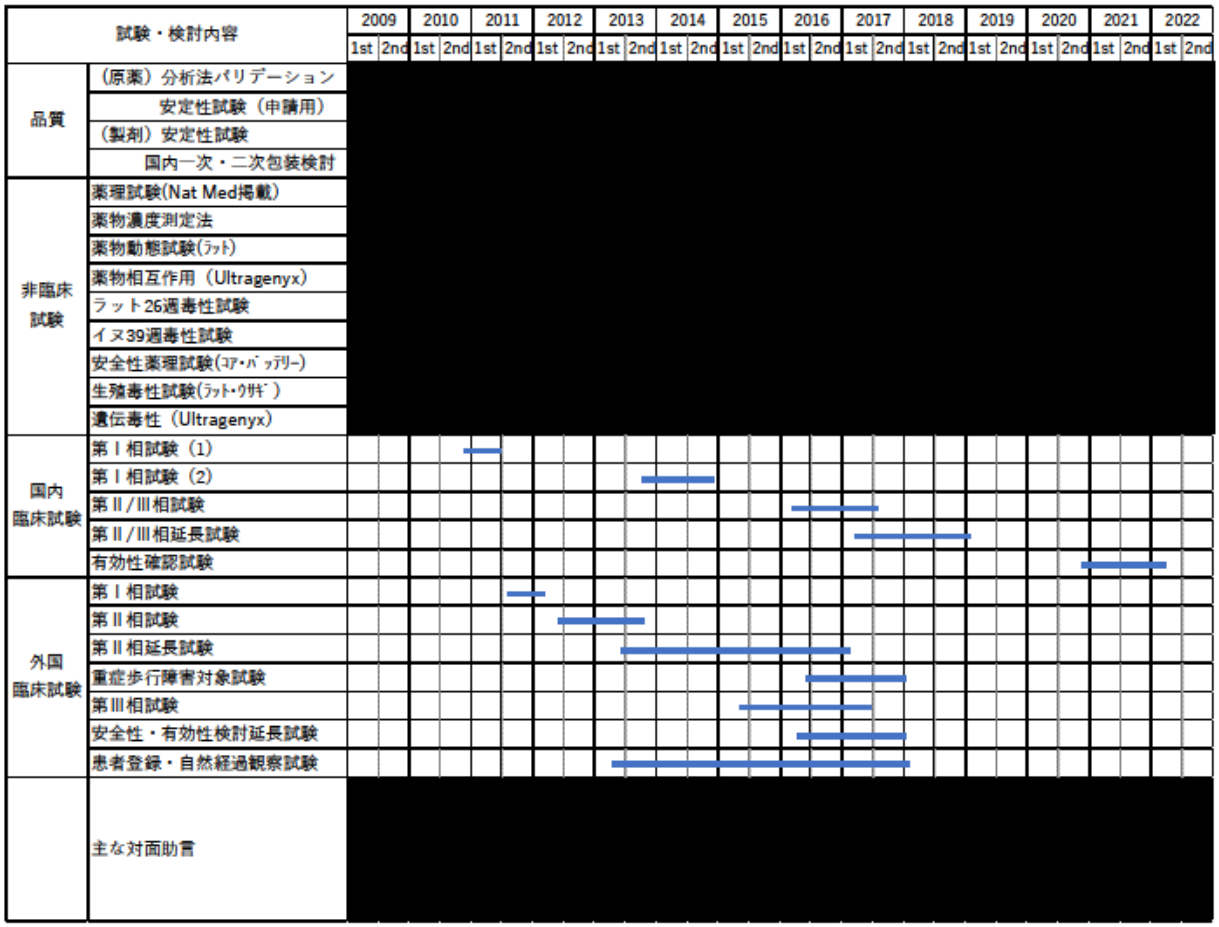
- 医薬品としての開発が基本であるが、本薬はいまだ初期の段階であり、安全性を担保した上で臨床研究により有効性・安全性のエビデンスを積み上げていくことは許容されるであろう。
- 食品（サプリメント）は第三者の認証を得た場合でも、会社が責任を持って販売するもので、行政は関与しない。効能効果を標榜しなくとも特定の患者に使用するのは、疾患の治療、予防のために使用することを意味するので、実質医薬品の扱いになる。従って、食品として開発するのはどうかと聞かれても答えようがない。
- 本薬はビタミンのように有効性評価が確立しているわけではないので特別用途食品にはなじまない。認可の条件も厳しいので、医薬品として開発するのと同じではないか。

2009 年 7 月、ノーベルファーマ社は NCNP 神経研究所 西野一三部長らとの共同研究として「*N*-アセチルノイラミン酸の難病治療薬としての実用化」を NEDO のイノベーション実用化開発費助成事業に申請し、同年 8 月に採択された（助成期間は 2011 年 2 月 28 日まで）。これより医薬品としての承認取得を目標として開発を開始することとなった。

まず、ノーベルファーマ社にて原薬・製剤の開発、ラット 26 週毒性試験、イヌ 39 週毒性試験、ラット生殖毒性試験（ICH-study 3）、安全性薬理試験（コア・バッテリー）、薬物濃度測定法の確立、バリデーション試験などを開始した。

20[redacted] 年 [redacted] 月からは NCNP の要請を受け、東北大学神経内科が共同研究に参加し、同年 11 月、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。翌年、ノーベルファーマ社の協業先である米国 Ultragenyx 社にて外国でも第 I 相試験が開始された。

図 2.5.1-2 にアセノイラミン酸の開発経緯を示す。



注）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は希望する場合に試験終了後、外国安全性有効性検討延長試験に移行した。

図 2.5.1-2 アセノイラミン酸の開発経緯

東北大学の青木教授らが最初に実施した医師主導国内第Ⅰ相試験は、ノーベルファーマ社が開発した徐放性のない100 mgの即放錠を使用し、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が、GNEミオパチー患者では筋組織中濃度は低下していると報告されている[30]。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排泄されるが、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、米国においてもUltragenyx社により患者を対象とした外国第Ⅰ相試験が2011年8月より実施された。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することとした。また、アセノイラミン酸は排泄も速やかであるので徐放性製剤が使用された。325 mg錠を使用した650～4,875 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には用量に依存した 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、血清中遊離アセノイラミン酸濃度の最高値は 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空腹時投与よりも濃度の増加の持続は長かった。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 倍の濃度に達した。有害事象は軽度から中等度の重症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などにおいて、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[55]。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 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。そして、2015 年 5 月より、[redacted]の規制当局との[redacted]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[56]、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[redacted]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。[redacted]。そのため、青木教授は外国第Ⅲ相試験と同様な試験計画の医師主導の第Ⅱ/Ⅲ相試験を計画し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」）との[redacted]相談（[redacted]）において PMDA の合意を得て、国際共同治験とは別個に試験を実施することとなった。試験は 2016 年 3 月 10 日から 2017 年 7 月 24 日まで、20 例の GNE ミオパチー患者を対象に東北大学、NCNP、名古屋大学、大阪大学、熊本大学の多施設共同治験として実施された。その結果、主要評価項目である上肢筋力合計点数において 6 g/日でプラセボに対し有効性が示唆される結果が得られた。その後、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を終了した 19 例の患者は 1 日 6 g 投与の国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験に移行した。

ノーベルファーマ社と東北大学では[redacted] PMDA の[redacted]を受け、相談を重ねてきた。PMDA からは、[redacted]、20[redacted]年[redacted]月に[redacted]にて[redacted]を相談した。[redacted]

[redacted]、[redacted]を受け、2021年2月より追加臨床試験を実施することとなった。

追加臨床試験の情報は限定的ではあったが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験と同様に有効性が示唆される結果であったことから、国内外の臨床試験情報を基に、規制当局との面談で指導、助言を受け、提出してきた本剤の有効性に関わる資料をまとめ、今般製造販売承認申請をすることとなった。

以下に、審査当局との[redacted]相談、[redacted]の結果の概略を示した。

表 2.5.1-1 [redacted]相談([redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)における機構の助言及び対応の概要

相談事項	機構の助言及び対応の概要
[redacted]	

表 2.5.1-2 [redacted]相談（[redacted]）（P[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）における機構の助言及び対応の概要

相談事項	機構の助言及び対応の概要
[redacted]	

表 2.5.1-3 [redacted]相談（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）における機構の助言及び対応の概要

相談事項	機構の助言及び対応の概要
[redacted]	

表 2.5.1-4 [redacted]相談（[redacted]）（P[redacted] 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）における機構の助言及び対応の概要

相談事項	機構の助言及び対応の概要
[redacted]	

表 2.5.1-5 [redacted]相談（[redacted]）（P[redacted] 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）における機構の助言及び対応の概要

相談事項	機構の助言及び対応の概要
[redacted]	[redacted]

相談事項	機構の助言及び対応の概要
[redacted]	

（注）[redacted]

表 2.5.1-6 [redacted]相談（[redacted]）（P[redacted] 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）における機構の助言及び対応の概要

相談事項	機構機構の助言及び対応の概要
[redacted]	

なお、外国においては、患者登録及び自然経過観察試験、重症歩行障害対象試験（歩行がほとんどできない重症患者を対象として 48 週間投与するオープン試験）、安全性有効性検討延長試験（第Ⅱ相延長試験、第Ⅲ相試験、重症歩行障害対象試験をそれぞれ終了した患者を対象にさらに安全性を中心に検討するオープン試験）も実施された。これらの試験も 2018 年 1 月までで中止となり、Ultragenyx 社はそれぞれの試験報告書を簡略に、あるいは結果を省略してまとめた。申請者は、これらの試験報告書の写しを添付資料として提出する。

2.5.1.5 試験のデザイン、実施、解析に関して、現行の標準的方法との一致点、不一致点

対象疾患である GNE ミオパチーの治療薬開発は本剤が最初であり、治験デザイン、実施及び解析に関して標準的方法が確立されていない。また、GNE ミオパチーの疾患の進行は一般に緩徐で個体差があり、しかも患者数が限定されているため臨床評価が難しいと考えられた。筋ジストロフィー患者を対象にした試験などで用いられる 6 分間歩行試験（以下、「6MWT」）は、本疾患に対

しては評価法として不適切と考えられるが、その理由は 2.5.5.1 に記載した。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で採用した有効性評価法（上肢筋力合計点数を主要評価項目とし、他に GNE ミオパチー機能活動尺度などの患者報告アウトカムによる評価を併用する）は、第Ⅱ相試験以降の外国臨床試験において使用された評価法であった。上肢筋力合計点数、GNE ミオパチー機能活動尺度は有効性確認試験でも採用した。表 2.5.1-7 にデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬の有効性評価指標との比較を示した。

表 2.5.1-7 デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬との有効性評価方法の比較

	GNE ミオパチー		デュシェンヌ型筋ジストロフィー	
	アセノイラミン酸（Ⅱ/Ⅲ相）	アセノイラミン酸（有効性確認試験）	ビルトラルセン	Eteplirsen[53]
主要評価項目	上肢筋力合計点数	上肢筋力合計点数	筋生検によるジストロフィンタンパク発現及びエクソン 53 スキッピング効率	ジストロフィン陽性筋線維の割合 6 分間歩行試験（6MWT）
副次評価項目	GNEM 機能活動尺度 下肢筋力合計点数 6 分間歩行試験（6MWT） 負荷上腕挙げ試験 坐位立位変換試験 神経筋疾患患者の QOL アンケート(INQoL)	医師の総合評価 GNEM 機能活動尺度 上肢各筋群の筋力 膝伸筋の筋力	10 m 歩行 立ち上がり時間 6 分間歩行距離 4 段階段昇り時間 NSAA（合計スコア）	North Star Ambulatory Assessment Quantitative muscle testing 9-Hole Peg Test Pulumonary function test Timed function test Quality of life
試験デザイン	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検＋非盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験期間	48 週	48 週	24 週	48 週

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

臨床試験で使用した製剤を表 2.5.2-1 に示す。

表 2.5.2-1 臨床試験で使用した製剤

製剤	使用試験（国内）	使用試験（外国）	備考
SA-ER 錠 500 mg	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	第Ⅰ相試験 第Ⅱ相試験 第Ⅱ相延長試験 第Ⅲ相試験 重症歩行障害対象試験 安全性有効性検討延長試験	外国第Ⅰ相試験では 6,000 mg単回、2,000 mg 1 日 3 回 7 日間投与のみで使用。他の用量では SA-ER 錠 325 mgを使用。 外国第Ⅱ相延長試験では SA-IR カプセル 500 mgを併用。
SA-ER 錠 325 mg		第Ⅰ相試験	単回：650 mg、1,950 mg、2,925 mg、4,875 mg 7 日間反復：1 日 3 回 1 回量 / 1 日量 650 mg / 1,950 mg 975 mg / 2,925 mg 1,625 mg / 4,875 mg
SA-IR カプセル 500 mg		第Ⅱ相延長試験	12 g/日の場合に使用（2.7.6.5.1 第 2 部及び第 3 部参照）。（SA-ER 錠 4 錠＋SA-IR 4 カプセル/回）
アセノイラミン酸錠 100 mg	第Ⅰ相試験（1）		即放性の錠剤。
アセノイラミン酸錠 50 mg	未使用		即放性の錠剤。第Ⅰ相試験(1)で医療機関に納品したが、減量の必要がなく、使用されなかった。

SA-ER 錠 500 mgは、外国第Ⅰ相試験以降、国内外ともに本質的に同じ製剤を使用した。臨床試験で使用した製剤の処方を表 2.5.2-2 に示す。

なお、プラセボ錠を用いる臨床試験では、盲検性確保のためにフィルムコーティング（Opadry® II yellow）を施した。市販予定製剤は素錠である。

本剤の製剤開発の経緯は、2.3.P.2.2 にその詳細を示す。

表 2.5.2-2 臨床試験で使用した SA-ER 錠 500 mgの処方

添加剤	1 錠中の量（mg）
アセノイラミン酸	499.7
ヒプロメロース 1)	294.3
アルギン酸ナトリウム	244.7
カラギーナン	48.5
ケイ酸処理結晶セルロース	61.2
ステアリン酸マグネシウム	5.8
精製水	46.2
重量	1200.4 2)

1)　置換度タイプ：2208、粘度：75000～140000 mPa・s

2)　湿式造粒の工程で残留する精製水の量（3.85%）が加算されている。

本剤は、投与量に比べ血清中遊離アセノイラミン酸濃度の上昇、尿中排泄の増加量は小さくバイオアベイラビリティは低いと推定される。毒性試験の TK 測定にて吸収率が低いことが推定され、また GNE ミオパチー患者を対象に即放錠を使用した国内第Ⅰ相試験においても同様な結果となっており、製剤に問題があるわけではなく、アセノイラミン酸そのものの性質と考えられた。

食事の影響は外国第Ⅰ相試験（2.7.2.2.3 項参照）において検討され、食事により血清中遊離アセノイラミン酸濃度の最高値は低下するが、吸収の持続が認められたため、次相以降の用法として食後投与が採用された。また、SA-ER 錠 325 mgを使用した 1 日 4,850 mg 7 日間投与と SA-ER 錠 500 mgを使用した 1 日 6,000 mg 7 日間投与とで反復投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度は同程度まで上昇したが、単回投与時の濃度上昇が穏やかで、また服薬錠数の少ない後者を外国第Ⅱ相試験の用量に選択して開発が進められた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 国内第Ⅰ相試験（1）

世界で最初に行われた本薬の第Ⅰ相試験であり、2010 年 11 月～2011 年 6 月に実施された。東北大学神経内科青木正志教授は GNE ミオパチー患者において、徐放性のない即放錠の安全性及び薬物動態を医師主導治験にて検討した。NEDO の助成を得て原薬、製剤を開発したが、1 年半余の短い助成期間内に治験薬 GMP 準拠品とする必要があり、徐放性のない即放錠を開発し、試験に使用することとした。また、アセノイラミン酸は生理的にも存在するため、遊離体及びタンパク質、脂質との結合体を合わせた総アセノイラミン酸を測定することとし、非投与日の濃度と比較することにより検討した。なお、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、食品中にも含まれる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、患者を対象として検討した。800 mg単回、800 mg 1 日 3 回、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、投与により血清中総アセノイラミン酸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。また、既報告[31]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。

血清中濃度の上昇が確認できなかったのは、タンパク質や脂質に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、未変化体（アセノイラミン酸）としての吸収率が低いこと、吸収されても排泄が早いことより、総アセノイラミン酸濃度に比べ、投与後の濃度上昇がわずかであったためと考えられた。

有害事象は散見されたが、すべて軽度、非重篤であり、本薬との因果関係もすべて否定的であり、問題がないと考えられた[54]。

2.5.3.2 国内第Ⅰ相試験（2）

本試験は2013年10月～2014年12月に外国第Ⅱ相試験にてアセノイラミン酸の有効性が示唆された後に医師主導治験として実施された。外国で開発中の徐放錠を使用し、GNEミオパチー患者を対象に血清中濃度は遊離アセノイラミン酸を測定した。[redacted]相談での助言を反映させ、反復投与の投与期間や血清中濃度測定の時点などを、外国第Ⅰ相試験に可能な限り合わせた。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、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、その上昇は投与期間中非投与時の約2倍以上に維持され、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。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（表 2.5.3-1）。有害事象はいくつかみられたが、すべて軽度、非重篤であり、本薬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[54]。

表 2.5.3-1 国内第Ⅰ相試験（2）における血清中遊離アセノイラミン酸濃度の C_{max} 及び尿中アセノイラミン酸排泄量の投与前後の変化量

投与	血清中遊離アセノイラミン酸の C_{max}（⊿μg/mL）	尿中遊離アセノイラミン酸排泄量（⊿mg）	尿中総アセノイラミン酸排泄量（⊿mg）
2g単回	0.350±0.260	8.9±2.1	13.4±16.3
1回2g 1日3回	0.895±0.445	34.1±30.8	33.1±46.7
1回2g 1日3回7日間（投与開始日）	0.332±0.216	25.6±8.4	15.1±7.3
1回2g 1日3回7日間（投与7日目）	0.312±0.122	29.3±16.0	6.9±14.0

2.5.3.3 外国第Ⅰ相試験

外国第Ⅰ相試験は2011年8月～2012年2月に実施された。ノーベルファーマ社の協業先であるUltragenyx社は、日本の第Ⅰ相試験(1)の結果を受けて、GNEミオパチー患者を対象に、独自に開発した325 mg及び500 mgの徐放製剤を使用し、遊離アセノイラミン酸濃度を測定した。

26 例の GNE ミオパチー患者に 650 mg、1,950 mg、2,925 mg、4,875 mg、6,000 mgを単回投与し、安全性と食事の影響も含めた薬物動態を検討した。また、1 日 1,950 mg、2,925 mg、4,875 mg、6,000 mgを各々分 3、7 日投与時の安全性及び薬物動態を検討した。その結果、用量依存の濃度上昇がみられ、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。7 日間投与後の 7 日目の平均血清中遊離アセノイラミン酸濃度は、非投与時に対して低用量で 2 倍、高用量で 3 倍程度の濃度であり、いずれの場合も別途測定した健康人のベースラインにおける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。有害事象は胃腸症状などがみられたが、用量相関はなく、すべて非重篤、重症度は軽度又は中等度であり、副作用と考えられるものはなかった。

6,000 mgの投与のみで 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 食後投与において、安定した薬物濃度の持続が期待できたので、プラセボ、1 日 3 g、1 日 6 g の 3 群によりアセノイラミン酸の有効性及び安全性を検討する 24 週間及び延長 24 週間の二重盲検試験に移行することとなった。

2.5.3.4 国内外の臨床試験の薬物濃度

国内外とも第Ⅱ相試験以降の長期投与試験においては投与前から投与終了までの来院時にトラフ値の血清中遊離アセノイラミン酸濃度を測定した。国内試験では、プラセボ及び 6 g/日（表 2.5.3-2）、外国試験はプラセボ、3 g/日、6 g/日、12 g/日投与の測定結果が得られた（表 2.5.3-3、表 2.5.3-4）。国内外とも第Ⅱ相以降の試験では徐放製剤は 500 mg錠のみを使用した。外国第Ⅱ相延長試験の 12 g/日投与は徐放錠 6 g/日と即放カプセル 6 g/日を併用投与又は徐放錠のみ 12 g/日を投与した。個体内、個体間差は大きいが外国試験では 12 g/日まで用量依存の増加傾向を認めた。しかし、同じ 6 g/日投与だが、外国第Ⅲ相試験の血清中濃度（表 2.5.3-5）は外国第Ⅱ相試験に比べ低く、国内試験に比べると明らかに低かった。

なお、外国第Ⅱ相延長試験では、12 g/日投与は 6 g/日投与に比較して筋力低下の抑制は大きくなく、一方で有害事象として胃腸障害が増加したため、6 g/日投与がその後の国内外の試験で採用された。

表 2.5.3-2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移

単位：μg/mL、平均値±SD（n）

	SA-ER（6 g/日）群	プラセボ群
投与前	0.1501±0.0575（15）	0.1490±0.0288（4）
8 週	0.4225±0.1535（15）	0.1498±0.0408（4）
16 週	0.5287±0.1944（15）	0.1738±0.0398（4）
24 週	0.3966±0.1627（15）	0.1485±0.0340（4）
32 週	0.4503±0.1994（15）	0.1463±0.0329（4）
40 週	0.4649±0.1437（15）	0.1450±0.0231（4）
48 週	0.5426±0.4245（15）	0.1473±0.0313（4）

表 2.5.3-3 外国第Ⅱ相試験における血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移

単位：μg/mL、平均値±SD（n）

	6 g/日	3 g/日	プラセボ	全例
投与開始前	0.160±0.024（15）	0.171±0.037（18）	0.167±0.027（14）	0.166±0.030（47）
24 週	0.384±0.124（14）	0.276±0.077（17）	0.165±0.040（14）	－
48 週	0.384±0.169（24）	0.319±0.136（22）	－	－

注）正常値の平均値±SD 0.203±0.047 μg/mL（n=47、18～78 歳）

表 2.5.3-4 外国第Ⅱ相延長試験における血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移

単位：μg/mL、平均値±SD（n）

	第Ⅱ相試験からの移行例	新規例（第 2 期より参加）	全例
第 1 期投与終了時（6 g/日）	0.361±0.111（46）	－	－
第 2 期開始前		0.144±0.018（13）	－
第 2 期投与終了時（12 g/日）	0.508±0.241（45）	0.654±0.353（11）	未集計

注）第Ⅱ相からの移行例（n=46）は第 1 期（6 g/日）を経て第 2 期（12 g/日）に移行し、新規例（n=13）は第 2 期（12 g/日）より開始した。第 3 期、第 4 期は両用量が混在し、用量別に集計されていないため省略した。

表 2.5.3-5 外国第Ⅲ相試験における血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移

単位：μg/mL、平均値±SD（n）

	SA-ER（6 g/日）群	プラセボ群
投与前	0.1602±0.03216（45）	0.1638±0.04445（42）
8 週	0.3372±0.13769（43）	0.1649±0.03875（43）
16 週	0.3670±0.14385（43）	0.1705±0.04736（43）
24 週	0.3398±0.15722（44）	0.1666±0.04768（41）
32 週	0.3228±0.13729（43）	0.1626±0.04952（38）
40 週	0.3068±0.11572（41）	0.1626±0.04317（42）
48 週	0.3000±0.13085（42）	0.1647±0.03984（43）

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 第Ⅱ/Ⅲ相試験の試験方法

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談及び[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談にて外国第Ⅲ相試験と対象、評価項目、評価期間などにおいて同様な試験計画で実施することについて、以下に示すように PMDA との合意が得られた。

- 予定例数は 20 例以上、実薬とプラセボの投与例数の比率は 4:1 とする（外国第Ⅲ相試験は 80 例、実薬：プラセボの比率は 1:1）。
- スクリーニング時の 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能（外国第Ⅲ相試験の選択基準）例を 15 例以上、かつできるだけ多くする。

① 試験対象

- スクリーニング時の 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能例を 15 例以上。
  外国第Ⅱ相試験の検討で、歩行能力がより残存する患者において、より有効性が認められた（48 週時の上肢筋力合計点数において 6 g/日群は 3 g/日群に比べ、全例で+3.46 kg (P=0.0031)、スクリーニング時の 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能例で+4.69 kg (P=0.0005)）。GNE ミオパチーは筋肉の萎縮、線維化・脂肪への置換、それに伴う筋力低下が

通常は長期にわたり緩徐に進行していく。従って、外国第Ⅲ相試験の選択基準である上記基準を満たす患者をより多く選択することとした。200 m 未満の患者も可としたのは、日本では長期投与による有効性、安全性の検討は初めてであるためであった。

- 目標症例数は 20 例以上

実施可能性の観点より、目標症例数を 20 例以上と設定した。すなわち、予定例数は参加予定施設で関連施設を含め診察を受けている患者数を調査し、また NPNC が運営している REMUDY の 2013 年 10 月末時点の 121 人の登録患者に関する文献情報[18]も考慮し、実現可能な例数として決定した。

- 実薬とプラセボの投与例数の比率は 4:1。

主にプラセボ効果を排除するためにプラセボ群を設定した。また、患者数が少なく実施可能な例数には限りがあるので、SA-ER 群の例数をプラセボ群の 4 倍として、SA-ER 錠の使用投与例の情報を可能な限り多く収集することとした。

なお、外国第Ⅲ相試験の対象である 6MWT が 200 m 以上の患者を 15 例、そのうち、SA-ER 群を 12 例、プラセボ群を 3 例とするとき、外国第Ⅱ相試験成績を参考に UEC 点数の期待される投与開始前から最終評価時点の変化量及びその標準偏差を仮定し、外国第Ⅲ相試験成績との類似性を評価できる検出力を以下の 2 とおりで算出した。

1) 本治験及び外国第Ⅲ相試験における SA-ER 群の共通の変化量を 2 kg、標準偏差を 6 kg、収集される症例数をそれぞれ 12 例、40 例とするとき、本治験の SA-ER 群の変化量が外国第Ⅲ相試験の SA-ER 群の変化量の 95%信頼区間下限値を上回る確率は 85%と計算された。
2) 本治験における SA-ER 群の変化量を 2 kg、プラセボ群では-3 kg、その標準偏差を 6 kg とするとき、上記症例数において SA-ER 群の変化量の点推定値がプラセボ群の変化量の点推定値を上回る確率は 91%と計算された。

- 選択基準として年齢に 50 歳の上限を設定

50 歳くらいから筋力低下が目立つようになり、また患者では変形性関節症などの合併症が多くなる。筋力評価に際して、このような老化の影響が少なくなるよう上限を設けることとした。本疾患は通常進行が遅いが、50 歳を越えてなお補助具を使用せず 6 分間歩行試験（6MWT）で 200 m 以上歩行可能な患者においては進行がさらに遅いと推定された。

② 投与方法・投与量

外国第Ⅱ相試験にて 1 日 6 g（分 3）の SA-ER 錠にて有効性が示唆され、それに続く 12 g（分 4）のオープン試験（SA-ER 錠と SA-IR カプセルの併用投与）により増量による有効性の増強が大きくなかったことを踏まえ、1 日 6 g（分 3）と設定した。

③ 試験期間

外国第Ⅱ相試験にて 24 週時の上肢筋力合計点数の投与前からの変化量において 6 g/日 SA-ER 群はプラセボ群に有意に優る成績であったが、48 週時で 6 g/日 SA-ER 群は 3 g/日 SA-ER 群により大きな差を認め、有意に優れており、外国第Ⅲ相試験でも 48 週とした。この外国第Ⅲ相試験との比較を重視して 48 週とした。

④ 有効性評価項目

- 有効性の主要評価項目を上肢筋力合計点数としたこと

当該疾患においては、上肢筋より下肢筋が最初に侵され、外国第Ⅱ相試験の対象患者において下肢の残存する筋肉が上肢に比べ少なくなっており、治療効果も上肢ほど明らかでなかったため、上肢筋力の変化に注目して有効性を検討することとなった。上肢の様々な筋のうち、測定部位として、肩外転筋（三角筋）、肘屈筋（上腕二頭筋）、肘伸筋（上腕三頭筋）及び握力（前腕の筋肉群や手の内在筋群）の4項目を選択したが、これは外国第Ⅰ相試験の患者の一部を対象に行った初期臨床試験の結果より、GNEミオパチーの患者で上記筋群において確実に筋力の測定ができることが分かり、外国第Ⅱ相試験以降の測定対象に選択され、採用されたためであった。筋力の合計値は、外国第Ⅱ相試験の試験計画書にて、予め規定され使用された。

上肢筋群の筋力は腕や手を使う日常生活の基本動作のために必要である。例えば、三角筋の筋力は、物を頭上に上げる、髪を洗う、腕を上げたり伸ばしたりして支える、車を運転中にハンドルを持つために腕を上げたりする際に使用される。上腕二頭筋と上腕三頭筋の筋力は、物を持ち上げたり、運んだりするのに必要である。握力は、鉛筆で書く、箸を使って食べる、コップを持って飲む、鍵を開ける、ドアを開ける、瓶を開けたり、ハンドルを握ったりするのに必要である。

日本人GNEミオパチーの統計[18]でも握力は測定値のある96例の平均で5.5 kgであり、うち36例では0 kgとなっており、障害が強い筋の一つである。また肩外転筋（三角筋）、肘屈筋（上腕二頭筋）、肘伸筋（上腕三頭筋）は一般的に筋疾患で障害される近位筋の評価となり、日常生活動作を反映する評価法として必要かつ十分と考えられた。

以上のように、これら上肢筋力は日常生活動作に不可欠なものであり、疾患の進行に伴い、一つ一つ上記のような動作ができなくなり、個体差が大きいが、常時介護が必要になる場合もみられる。

なお、初期臨床試験において上肢筋群の筋力の予想標準値（文献値）に対する百分率を比較すると、上肢においても好発部位（肩外転筋や握力）と非好発部位（肘屈筋、肘伸筋）がある。また、個体ごとにみても障害の程度が筋群により異なっており、上肢筋群の筋力低下は個体により一様でないと考えられた。主要評価項目を個々の筋群の筋力の変化量でなく、それらの合算値の変化量としたのは、その点で妥当と考えられた。

- 6分間歩行試験（6MWT）の歩行距離を副次評価項目にした妥当性

1) GNEミオパチー患者では、歩行の際、足を前に出し進むために使用する背屈筋と足底屈筋を含む足首の筋力が早くから低下する。そのため、足首-足の装具（AFO）を使用するが、装具で固定することにより歩行速度を増すことに制限が加わること
2) 外国第Ⅱ相試験より、患者では歩行開始時に脚全体を前に出すのに重要な働きをする股関節屈筋がほとんど失われており、歩行速度に制約があることが明らかであったこと。速度増加に制約があることは、外国第Ⅱ相開始前の患者の快適な歩行速度が予想標準値に対して61%であるのに、最高歩行速度は46%しかないことからも理解可能であること
3) 外国第Ⅱ相試験の登録前に6分間歩行試験で200 m以上歩行可能例の70%においても頻繁に転倒していたこと。また、転倒を惧れるために歩行速度を増やせないことが想定されること

以上から、6分間歩行試験（6MWT）の歩行距離は本疾患における治療効果を適切に定量でき

ないと考えた。

- GNEM 機能活動尺度

本尺度は GNE ミオパチー患者のために筋力の関わる機能への影響を評価するために開発された。上肢、動作（下肢機能の評価に相当）、自己管理の 3 部分からなり、外国で第Ⅱ相試験以降の試験に使用されてきた。我が国での使用にあたっては以下のように翻訳のバリデーションを行い使用した。

① 日本語を母語とする独立した 2 人の日本人により使用する GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）の 1 次翻訳を 2 通り作成する。
② 上記 2 通りの翻訳を突き合わせ 2 次翻訳を作成する。
③ 英語を母語とする米国人により 2 次翻訳から逆翻訳をする。
④ 専門医がこの逆翻訳と英文原本を比較しながら 2 次翻訳を修正し完成させる。

なお、神経筋疾患患者の QOL アンケート（INQoL）及び臨床全般印象度（CGI）も同様な翻訳のバリデーションを行い使用した。

2.5.4.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の有効性のまとめ

GNE ミオパチーの原因遺伝子が判明し患者の診断基準が定まったことにより、GNE ミオパチーの確定診断を受ける患者が増え、REMUDY による患者登録が進んだ。患者の自然経過観察が行われ、臨床的重症度や進行の速さにはかなり個体差があることが分かってきた。患者数が少なく重症度や進行速度に個体差があるなかで、なるべく均一な集団を選択することや 48 週間程度の比較的短い期間にて評価するのは難しいと考えられた。外国第Ⅱ相試験の結果から、歩行可能例であっても健康者に比べ下肢筋力がかなり低下している患者もいるため、6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能な症例を対象とし、より機能が保持されている上肢の筋力について評価するのが適切と判断され、外国第Ⅲ相試験では選択基準を 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能な症例とした。日本の第Ⅱ/Ⅲ相試験でも 20 例中 15 例以上でその条件を満足するように被験者を選択した（図 2.5.4-1、表 2.5.4-1）。

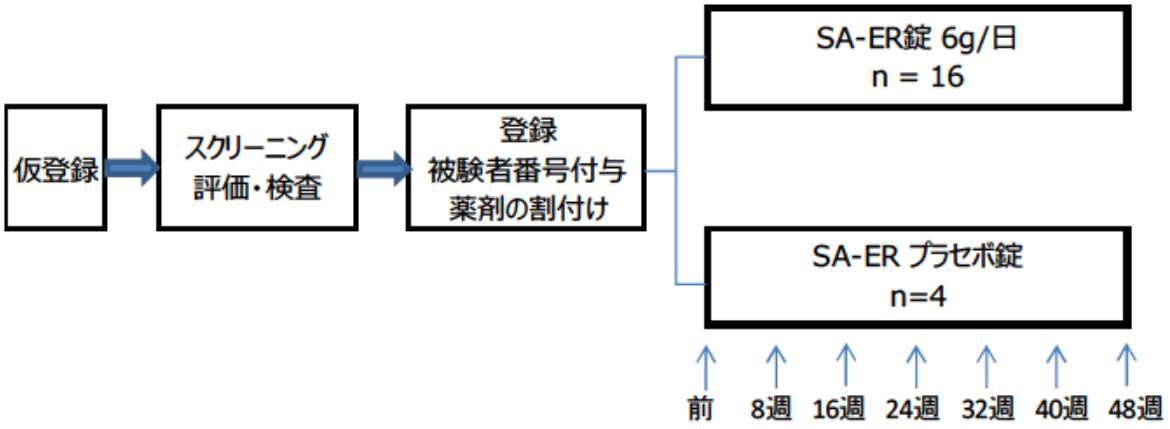


図 2.5.4-1 第Ⅱ/Ⅲ相試験の流れ

表 2.5.4-1 第Ⅱ/Ⅲ相試験の試験方法の概略

対象	20～50 歳の縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者（GNE 遺伝子の変異を確認できているもの）
試験方法	無作為化二重盲検プラセボ対照、48 週間投与
参加施設	東北大学、国立精神・神経医療研究センター、名古屋大学、大阪大学、熊本大学
治験薬	アセノイラミン酸徐放錠（500 mg）及びプラセボ錠
投与量他	1 日 6 g 分 3、48 週間、計 20 例以上、実薬：プラセボ＝4:1 6 分間歩行試験 ≧200m：15 例以上
評価	筋力計で測定した上肢筋力合計点数、GNEM 機能活動尺度、安全性、血清中遊離アセノイラミン酸濃度、CK 値、他

(1) 被験者の内訳

本試験に登録された被験者は 20 例 （SA-ER 群 16 例、プラセボ群 4 例)、安全性解析対象集団は 20 例（SA-ER 群 16 例、プラセボ群 4 例)、FAS は 19 例（SA-ER 群 15 例、プラセボ群 4 例）であった。スクリーニング時の 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能例は計 18 例、SA-ER 群の 16 例中 14 例、プラセボ群の 4 例はすべて該当した。

(2) 中止例

投与開始時の妊娠検査で陰性であった例で投与開始 2 週間後に妊娠していたことが判明し試験を中止した。本例は有効性判定を実施していない。本例は SA-ER 群であった。

(3) 有効性の結果

FAS の全例が治験を完了した。図 2.5.4-2 に上肢筋力合計点数変化量の推移を示した。上肢筋力合計点数の最終評価時点（治療期 48 週）における変化量の平均値（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。上肢筋力合計点数の変化量は、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、共分散分析では群間差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は 4.78 kg（-0.31～9.87）であった（p=0.0635)。また、GEE 反復測定解析での治療期 48 週における群間差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は 4.69 kg（1.84～7.54）であった（p=0.0013)。

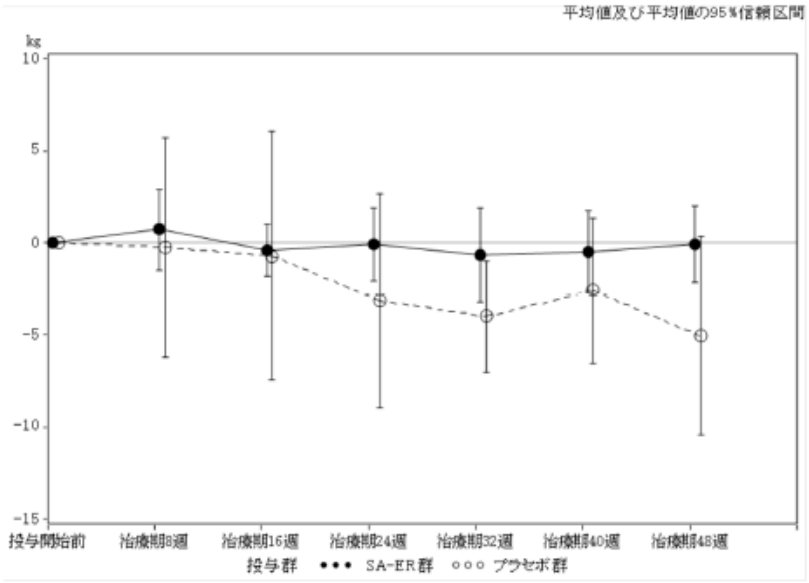


図 2.5.4-2 上肢筋力合計点数の変化量の推移

他の有効性評価項目において、その変化量の推移は両群間で大きな差は認められなかったが、GNEM-FAS 上肢部分点数・自己管理部分点数・総点数、下肢筋力合計点数、膝伸筋の筋力では、治療期 48 週における変化量の各平均値は、SA-ER 群がプラセボ群に比べ良好であった。上肢（握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋）及び下肢（股関節外転筋、股関節内転筋、股関節屈筋、股関節伸筋、膝屈筋）の各筋力の治療期 48 週における変化量の平均値は、いずれも SA-ER 群がプラセボ群に比べ良好であった。特に、肩外転筋で差が認められた。

(4) 安全性の結果

SA-ER 群で、重篤な有害事象が 1 件（胎児死亡）認められたが、本事象以外では重篤な有害事象及びグレード 3（重度）以上の有害事象は認められなかった。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られなかった。胎児死亡と治験薬との関連性は、完全に否定することは難しいが、低いと考えられた。

(5) 血清中遊離アセノイラミン酸濃度

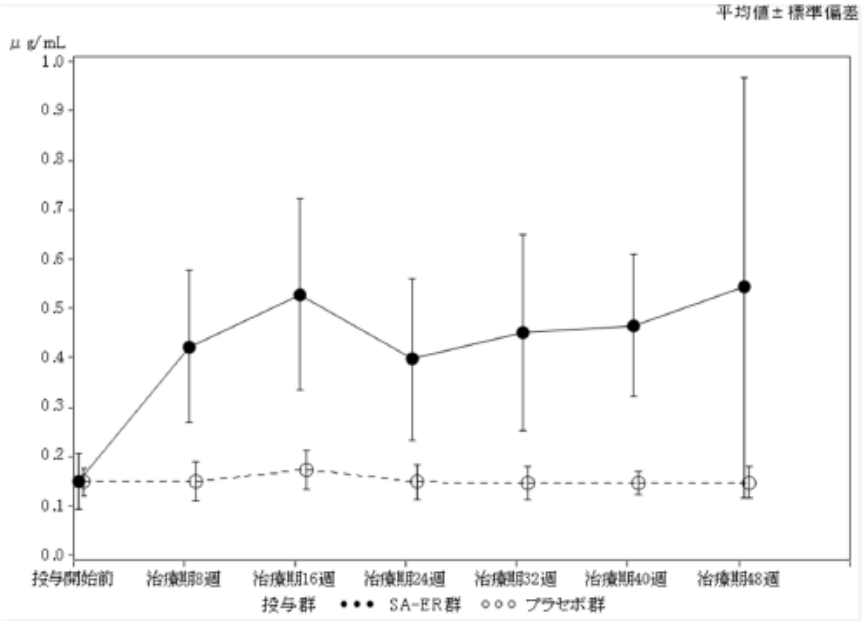


図 2.5.4-3 血清中遊離アセノイラミン酸濃度（トラフ値）の推移

図 2.5.4-3 に血清中遊離アセノイラミン濃度の推移を示した。治験薬投与開始前の血清中遊離アセノイラミン酸濃度（平均値±標準偏差）は、SA-ER 群で 0.1501±0.0575 μg/mL、プラセボ群で 0.1490±0.0288 μg/mL と同程度であった。治験薬投与期間中、プラセボ群では濃度変化はほとんどなかったが、SA-ER 群では濃度上昇が認められ、平均値として 0.2465～0.3925 μg/mL の範囲で上昇が認められた。

(6) 結論

SA-ER は安全性が高く、GNE ミオパチーに対し病態進行の抑制が期待できる薬剤と考えられた。

2.5.4.3 国内有効性確認試験の試験方法

国内有効性確認試験は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の終了後から[redacted]の[redacted]と[redacted]の[redacted]を経て、PMDA と試験計画骨子（表 2.5.4-2）を合意し、さらに[redacted]を受け、統計解析の未確定部分を確定させて試験を実施することとなった。

表 2.5.4-2 有効性確認試験の試験方法の概略

対象	20～50 歳の縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者（GNE 遺伝子の変異を確認できているもの）
試験方法	無作為化二重盲検プラセボ対照、48 週間投与
参加施設	東北大学、国立精神・神経医療研究センター、名古屋大学、大阪大学、熊本大学
治験薬	アセノイラミン酸徐放錠（500 mg）及びプラセボ錠
投与量他	1 日 6 g 分 3、48 週間、目標症例数 10 例、うちプラセボ 3 例以上、新規例 5 例以上 GNEM-FAS 上肢部分の点数：24 以上、罹病期間 5 年以上 15 年以下、上肢筋力低下を確認できた者
評価	筋力計で測定した上肢筋力合計点数、医師の総合評価、GNEM 機能活動尺度、安全性、血清中遊離アセノイラミン酸濃度、他

(1) 被験者の内訳

計 14 例の GNE ミオパチー患者が国内計 5 施設にてスクリーニングを受けた。14 例全例が試験対象に合致し、無作為に割付けを受け、10 例が 6 g/日、4 例がプラセボに割付けられ、全例が 48 週間の投与を完了した。

(2) 有効性の結果

主要評価項目

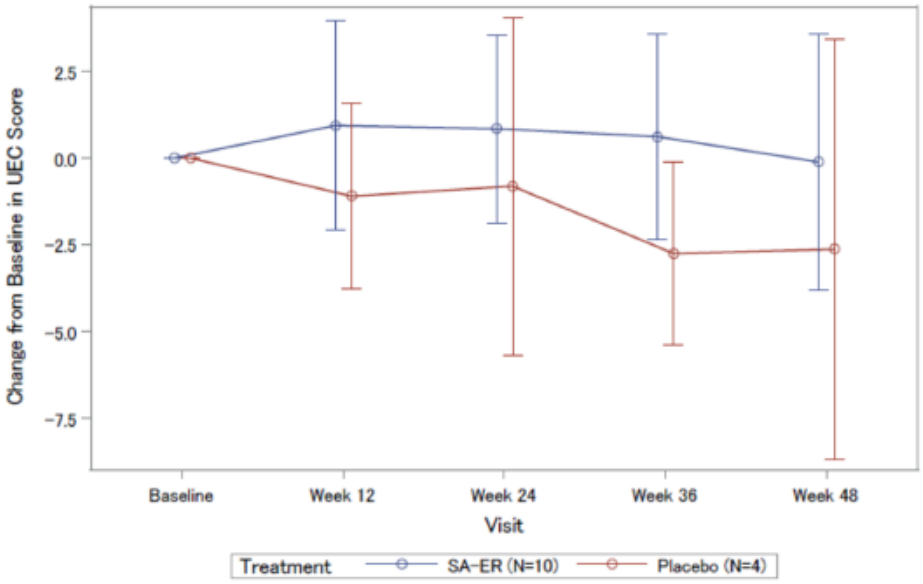
ベースライン（0 週）からの変化量を目的変数、時点、投与群及び時点と投与群の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより、被験者内の相関を考慮した解析を行い、各投与群の時点別（12 週、24 週、36 週及び 48 週）の変化量及びその群間差と 95%信頼区間を推定した。

表 2.5.4-3 に示したように、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 kg±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。また、図 2.5.4-4 に上肢筋力合計点数の推移を示した。SA-ER 群は試験期間中低下が抑制されていたが、プラセボ群では低下が認められていた。

表 2.5.4-3 ベースライン（0 週）から 48 週までの変化量の線形混合効果モデルによる解析（FAS）

Treatment Group	Analysis Visit	n	Least Square Mean	Standard Error	Difference in Least Square Mean	95% Confidence Interval for Difference in Least Square Mean		
						Lower		Upper
SA-ER	Week 12	10	0.935	1.091	2.035	-2.195	-	6.265
	Week 24	10	0.840	1.091	1.653	-2.577	-	5.882
	Week 36	10	0.615	1.091	3.365	-0.865	-	7.595
	Week 48	10	-0.115	1.091	2.510	-1.720	-	6.740
Placebo	Week 12	4	-1.100	1.726	-	-	-	-
	Week 24	4	-0.813	1.726	-	-	-	-
	Week 36	4	-2.750	1.726	-	-	-	-
	Week 48	4	-2.625	1.726	-	-	-	-

Pattern: Grip strength of 4kg or less treated as 0kg
The model of MMRM includes treatment group, visit, treatment group*visit as fixed effects and subject as random effect.
Degrees of freedom estimated using Kenward-Roger method.
Not imputed, because there are not missing values at week 48.



Pattern: Grip strength of 4kg or less treated as 0kg

図 2.5.4-4 上肢筋力合計点数変化量の推移（平均値±標準偏差）

副次評価項目

1) 重要な副次評価項目

試験開始以前の徒手筋力検査、握力の推移と試験開始後のそれらとの比較、本試験開始までと試験開始後の上肢筋力合計点数変化量の比較（前治験に参加した 4 例のみ）、本試験開始後の実薬非投与例における上肢筋力合計点数変化量の推移の平均値との比較、その他の副次評価項目の 4 項目に基づき判定した医師による総合判定の有効率は、SA-ER 群が 70%（7/10 例）、プラセボ群が 50%（2/4 例）であった（表 2.5.4-4）。

表 2.5.4-4 医師による総合判定

Treatment Group	N	Effective	Ineffective	Undeterminable	Efficacy Rate (%)	95% Confidence Interval for Rate	
						Lower	Upper
SA-ER	10	7	3	0	70.0	34.75	93.33
Placebo	4	2	2	0	50.0	6.76	93.24

2) その他の副次評価項目

● GNE ミオパチー機能活動尺度（GNEM-FAS）の上肢部分の点数

図 2.5.4-5 に示したように、試験期間中に GNEM-FAS の上肢部分の点数は SA-ER 群、プラセボ群ともに低下したが、低下量は SA-ER 群が緩やかであった。

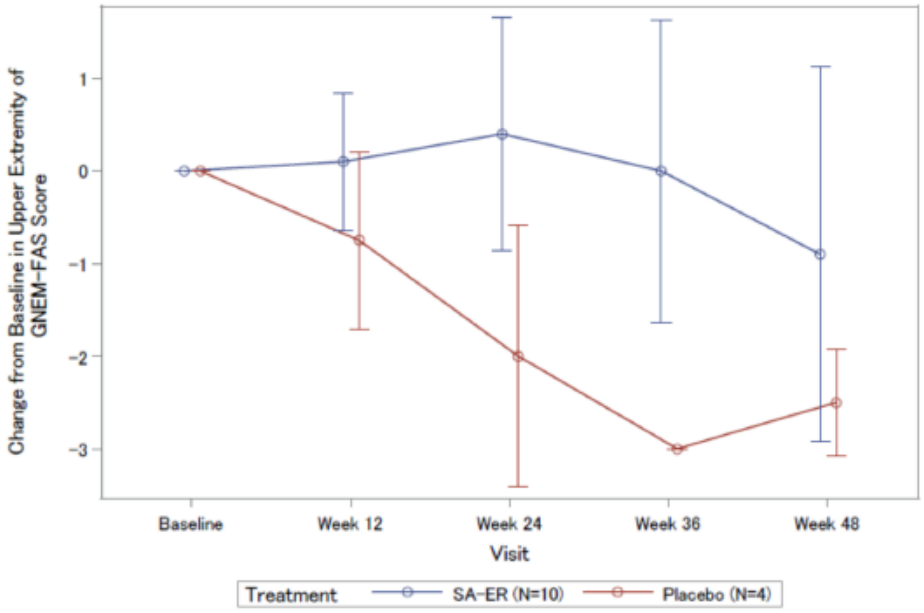


図 2.5.4-5 GNEM-FAS 上肢部分の点数の変化量の推移（平均値±標準偏差）

また、被験者からの聞き取りによる症状の変化を表 2.5.4-5 にまとめた。SA-ER 群で SA-ER 群に症状の改善例が、プラセボ群に悪化例が多くみられた。

以上のように、本試験においても国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の有効性がおおむね再現される成績となった。

表 2.5.4-5 被験者からの聞き取りによる症状の変化

投与群	ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48/ET
プラセボ群	A*	特になし	装具が壊れてしまい、歩くのが大変だった。新しいものを利用して、慣らしている感じで違和感がある。	・歩行時に腰痛が発生する。 ・歩きにくい感じがする。 ・装具がつけにくい。	歩いていると腰が重だるくなる
	B*	筋力、余り変わっていない。在宅で運動の機会が減っている。腹部症状など無し。	-	寝返りが打ちにくくなって、目が覚めたら足がしびれていることがある。9月に一度左手のしび	手足について特に変わりはない。しびれはその後も出ていない。

＊新薬承認情報提供時に置換

投与群	ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48/ET
				れ。	
	C*	-	8月の末の週ぐらいから、パソコンをうつとき右手が下垂した形でうっている事が増えた。	冬布団にかわり、去年より布団の中で膝を立てるのがやりにくくなった。手で布団を持ち上げたりする必要があったりする。 11/17　転倒した。	手の爪の切りにくさがましたことに気づいた。布団が重いと寝返りがしにくい。
	D*	ベッドから落ちた足を挙げる動作や両足首を挙げる動作、尻上げ動作がややや易くなった。	-	9/20 ごろ　物を最近よく落とすように思う。指の力が弱くなったと感じる。	-
SA-ER群	E*	投薬前に比して 自転車のペダルを踏みこみやすい ブレーキを握りやすい 重い物が持ち上げやすい 歩行時にふらつきにくい キーボードのタイピングもしやすい。	-	-	なし
	F*	聞きとりしたものの、特記なし。	特になし	トイレ後にズボンをはくのが大変になった。 髪洗う時にヘルパーさんがいれば洗ってもらう。	トイレはおろすのはよいが、ズボンをあげるのが大変。 壁のちかくにいないと不安で歩くのが難しい。 洗髪後に水を流すのが、流しきれない。手がまわせない。手首のスナップがきかない。
	G*	入浴と立位での下衣の着衣については、壁に軽くふれる程度の動作あり。	体幹トレーニングがやりやすくなった。	歩くのが早くなったと家族に言われた。	特に変化なし
	H*	歩くのが遅くなってきたし、すぐに疲れちゃう。立位が不安定（転ぶことはないけど）なので、寄りかかりたくなる	ここ最近進んでいる（病気が） 起き上がり時に腕を使うのが大変になっている。 頭より高く物を持ち上げるのも大変です。 上記あり。	-	デニムとか力を入れて履くズボンは大変
	I*	・指が屈曲しにくい気がする。 ・体重増加のためか歩行がおっくうに感じる。	コロナ感染により入院し、その後の運動不足により、少し身体が動きにくいとのこと。屋外で使用するためクラッチステッキを購入した。	-	-
	J*	左手で杖を使ってクツを持ち上げることが出来るようになった。(手背屈、前腕回内位での肘屈曲が強くなった気がする) 入浴時に足を持ち上げることが大変な時がある。(浴槽の高さまで膝をかかえて高く持ち上げるのが大変)	ここ3ヶ月で、くつをはく等前傾した時に体幹を起こしずらくなった。左足に重心がのりづらくなった。左足関節が固くなった。 7/14～電動車イスでの通勤を開始。起立する時に支持物が必要になった。	9/8~（第2週）ベッドからの立ち上がりが難しくなった。 9/27~（第5週）自宅内の段差で転倒頻度増加 10/11~（第7週）前傾姿勢から上体を起こすことが難しくなった。肘の屈伸がやり難くなった。 10/18~（第8週）歩行時を含め、右足の上げにくさを感じる。 11/1~（第10週）トイレの便座から立ち上がる時の転倒が増加。握力と手首の力は向上又は維持できているような気がした。(カバンを手首だけで持ち上げることはできる) 11/8~（第11週）通勤用カバンを肘屈曲で	11/27:トイレから立ち上がることが出来ないことが増えた (3W)12/11:全く立ちあがれなくなることがあった 膝歩きがメインになった 膝歩きでも転倒し、体幹の弱さを感じるようになった 以降は膝歩きまたは正座で移動になった (5W)12/21:膝歩き中に転倒し、眼窩底骨折 12/22～12/26は自宅で横になっていることが多かった (6W)12/27:仕事再開(目にまだ痛み有) 関節ロックするような体の動き方に方法を変えて、家の中ならわずかに立ち上がり、歩行ができるように

＊新薬承認情報提供時に置換

投与群	ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48/ET
				持ち上げることができなくなった。着替えの際に体幹がふらつき、倒れてしまうことがあった。 11/15~（第12週） 腕を上に上げて物をとる動作がやり難くなった。 11/22~（第13週） 左足の膝から下の筋がかたくなり、歩きにくくなった。	なった ベストポジションバー(つっぱり手すり)を導入した ただし、杖で歩くことは変わらず困難 右の上腕二頭筋の弱さに気づく 書字がつらくなる (7W)1/3～:杖歩行が職場でも(屋外)困難になった(不可) 1/17(9W)～:寝返りがかなり努力性になり、大変に感じることが増えた 2/7(12W)～:本やペットボトル(500ml)が重く感じるようになった 上衣の更衣動作が大変に感じることがふえた イスに座っていても体幹が弱いためバランスをくずすことが増えた
	K*	-	-	-	-
	L*	以前よりも日常生活で疲れにくくなった。食事中の疲労も減ったこともあり、食事量が増え、体重が増えた。家事でも疲れが減り、休みを入れずに進められるようになった。 具体的に、朝食後、食器の片づけ、テーブル拭き、そうじ機、トイレ、風呂そうじ、洗濯物が休みなく一気にできるようになった。 以前は、洗濯物の前に休憩が必要だった。	HAL実施後、疲れにくくなった。膝伸展がしやすくなった。以前は、HAL後はぐったりするくらい疲れてた。家事をしていても連続でできるようになってきた。ホイスト使いながらHAL（10分x3セット)、1クール：9回（1週2回）	HALは今回はやってない。（前回から）ジャムのびんが開けられた。	ジャムのびんをねばらず開けられるようになった。 通院リハ先で立ち上がりが少し遅くなった。 体力的に少し余裕が出てきた。
	M*	-	-	-	-
	N*	右手指が少し動かしやすくなって、握る力が強くなった気がするとの日記記載あり。	6月頃より、毎回ではないが、ペットボトルのふたを開ける動作がしやすくなった。	10月上旬より両手とも動かしやすくなった。足も少し軽く感じるようになった。	-

3) 血清中アセノイラミン酸濃度

本試験期間中の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移を図 2.5.4-6 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。

＊新薬承認情報提供時に置換

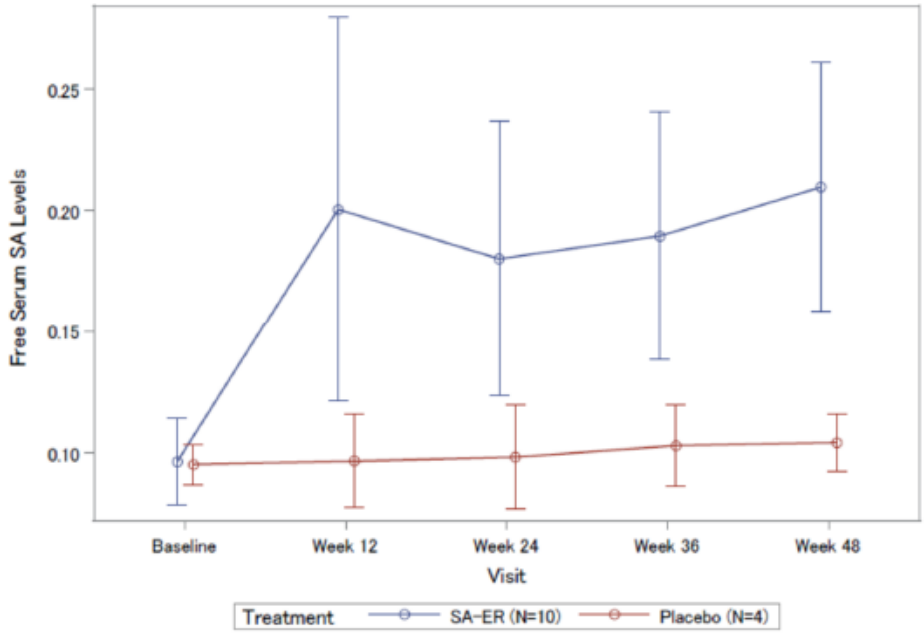


図 2.5.4-6 血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移（平均値±標準偏差、単位：μg/mL）

2.5.4.4 外国第Ⅱ相試験の有効性のまとめ

主要評価項目である上肢筋力合計点数において、投与前から 24 週までの変化量に用量相関があり 6 g/日はプラセボに有意に優っていた（表 2.5.4-6）。24 週以降は、実薬例はそのままの投与量にて、プラセボ例は実薬 2 群に無作為に切り替えられ投与が継続されたが、投与前から 48 週までの変化量においても 6 g/日は 3 g/日に有意に優っていた[55]。また、以上の成績はスクリーニング時の 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能例において、より顕著に認められた（表 2.5.4-7）。

表 2.5.4-6 上肢筋力合計点数 24 週時の比較（最小二乗平均値）

	6 g/日 SA-ER 対プラセボ			3 g/日 SA-ER 対プラセボ		
	例数 6 g, PL	最小二乗平均の差 (95%信頼区間) kg	P 値	例数 3 g, PL	最小二乗平均の差 (95%信頼区間) kg	P 値
全例	15, 14	+2.33 (0.11, 4.55)	0.040	18, 14	+0.59 (-1.74, 2.92)	0.62
6MWT ≧200 m 歩行可能例	11, 10	+3.10 (0.14, 6.06)	0.040	12, 10	+2.07 (-1.10, 5.23)	0.20

6MWT：6 分間歩行試験、PL：プラセボ

表 2.5.4-7 上肢筋力合計点数 48 週時の比較（最小二乗平均値）

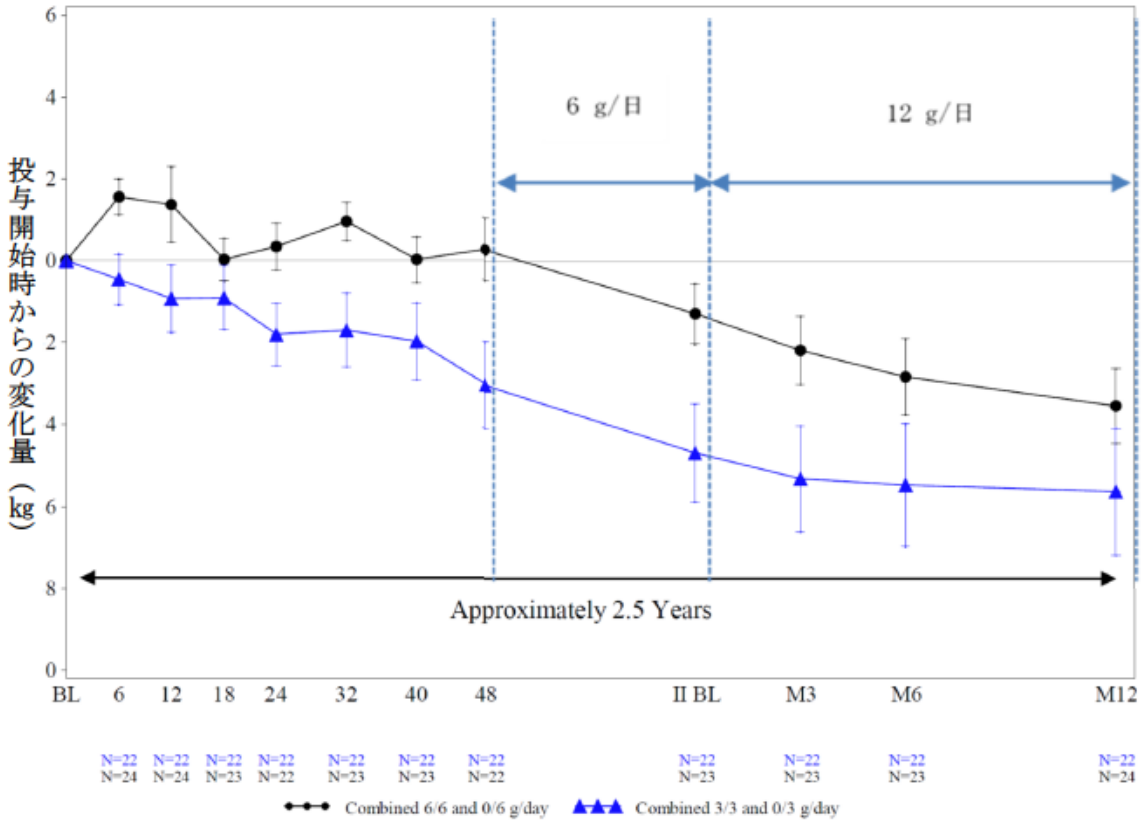
	(6/6 + 0/6 g/日 SA-ER)対 (3/3+ 0/3 g/日 SA-ER)			6/6 g/日 SA-ER 対 3/3 g/日 SA-ER		
	例数 6 g,3 g	最小二乗平均の差 (95%信頼区間) kg	P 値	例数 6 g,3 g	最小二乗平均の差 (95%信頼区間) kg	P 値
全例	24,23	+3.46 (1.17,5.75)	0.0031	15,18	+2.82 (-0.75,6.39)	0.12
6MWT ≧200 m 歩行可能例	17,16	+4.69 (2.06, 7.33)	0.0005	11,12	+4.31 (-0.28, 8.91)	0.066

6MWT：6 分間歩行試験、6/6 g、3/3 g、0/6 g、0/3 g は、それぞれ 24 週前後の投与量を示す。例えば 0/6 g/日は 0-24 週をプラセボ、24-48 週を 6 g /日

2.5.4.5 外国第Ⅱ相延長試験の有効性のまとめ

外国第Ⅱ相延長試験では、二重盲検試験の外国第Ⅱ相試験に参加した患者（クロスオーバー例）に、6 g/日（SA-ER）を平均 5.4 ヵ月継続投与し（第 1 部）、次いで 12 g/日（SA-ER/SA-IR）を平均 13.5 ヵ月投与した（第 2 部）。この上肢筋力合計点数の変化量の推移を外国第Ⅱ相試験終了時の 0/6（プラセボ 24 週投与後 6 g/日 24 週投与）及び 6/6（6 g/日 48 週投与）を合わせた群と 0/3（プラセボ 24 週投与後 3 g/日 24 週投与）及び 3/3（3 g/日 48 週投与）を合わせた群別に検討すると、いずれも緩やかに減少していったが、投与開始から 2 年以上を経た第 2 部終了時にても投与開始前からの両群の変化量の差が大きく縮まることはなかった。（図 2.5.4-7）

また、二重盲検期の 6 g/日の筋力低下抑制は再現されなかったが、延長試験期間では、6 g/日投与時に比較して、12 g/日投与時に僅かではあるが上下肢筋力低下の抑制が認められていた（図 2.5.4-8）。



BL = 外国第Ⅱ相試験の投与前来院；48 = 外国第Ⅱ相試験の 48 週来院（外国第Ⅱ相延長試験の第 1 部の投与前来院）；
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相延長試験の 12 ヵ月来院

図 2.5.4-7 外国第Ⅱ相試験及びその延長試験におけるクロスオーバー患者の統合した用量群ごとの上肢筋力合計点数（ITT 解析対象集団）－外国第Ⅱ相試験投与前からの変化量の最小二乗平均（±SE）

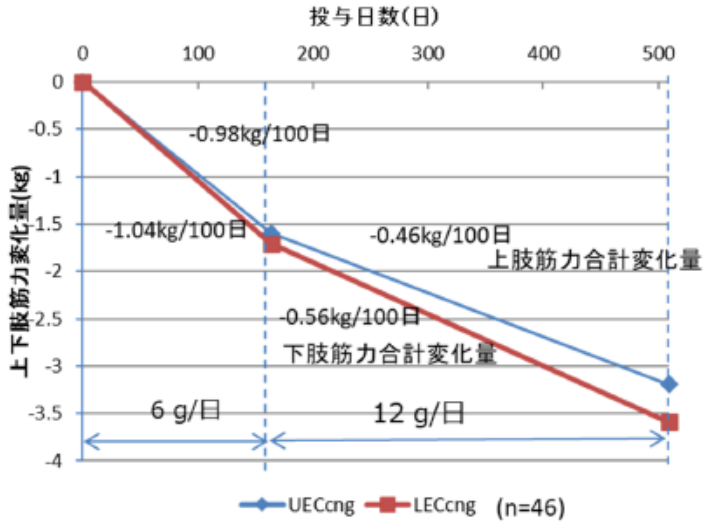


図 2.5.4-8 外国第Ⅱ相延長試験に於ける上下肢筋力合計点数の変化量の推移

2.5.4.6 外国第Ⅲ相試験の有効性のまとめ

外国第Ⅲ相試験は、プラセボと 6 g/日との 2 群の二重盲検比較試験である。

患者の背景因子に偏りはなく、主要評価項目の上肢筋力合計点数において 6 g/日はプラセボに対して有意に優る結果とはならなかった[56)]。また、主要な副次評価項目とした GNEM 機能活動尺度の動作部分点数、下肢筋力合計点数、膝伸筋の筋力それぞれの変化量においても 6 g/日とプラセボに差を認めなかった。(表 2.5.4-8)

表 2.5.4-8 上肢筋力合計点数及び主要な副次評価項目の 48 週時の比較

評価項目	SA-ER 群 (n=45)	プラセボ群 (n=43)	P 値
主要評価項目			
上肢筋力合計点数 (kg) 投与開始時平均 (標準偏差) 48 週の最小二乗平均変化量 (95%信頼区間)	55.99 (26.950) -2.25 (-3.77, -0.74)	56.31 (29.287) -2.99 (-4.69, -1.28)	
最小二乗平均変化量の差 (95%信頼区間)	0.74(-1.61, 3.09)		0.5387
重要な副次評価項目			
膝伸筋の筋力 (kg) 投与開始時平均 (標準偏差) 48 週の最小二乗平均変化量 (95%信頼区間)	26.53 (9.035) 0.05 (-1.19, 1.29)	26.65(8.969) 0.45 (-1.20, 2.10)	
最小二乗平均変化量の差 (95%信頼区間)	-0.40 (-2.38, 1.58)		0.6938
下肢筋力合計点数 (kg) 投与開始時平均 (標準偏差) 48 週の最小二乗平均変化量 (95%信頼区間)	53.52 (33.751) -1.92 (-4.49, 0.65)	55.17 (39.324) -0.44 (-3.96,3.09)	
最小二乗平均変化量の差 (95%信頼区間)	-1.49 (-5.83, 2.86)		0.5023
GNEM-FAS 動作部分点数 投与開始時平均 (標準偏差) 48 週の最小二乗平均変化量 (95%信頼区間)	26.38 (7.581) -2.49 (-3.56, -1.42)	26.23 (6.403) -1.77 (-2.59, -0.95)	
最小二乗平均変化量の差 (95%信頼区間)	-0.72 (-2.01, 0.57)		0.2739

2.5.4.7 有効性の考察

外国臨床試験の成績を踏まえ、国内で実施した二つの二重盲検比較試験の結果より、以下のとおり本剤には GNE ミオパチーにおいて筋力低下の抑制作用が期待できると判断した。なお、本疾患は、進行が緩やかで、個体内変動があり、個体間差も大きいこと、加えて有効性評価に関わる測定値のばらつきが大きいため、臨床評価は極めて難しいと考えられた。また、本剤はウルトラオーファンドラッグに分類され、適切な臨床評価が可能な被験者数を十分に確保することが出来なかった。したがって複数の臨床試験の細部まで一貫した結果を得るのは限界があると考えたが、可能な限り細部まで解析を行った。

1) 主要評価項目及びほとんどの副次評価項目について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の結果が国内有効性確認試験でも再現されたこと
2) 国内有効性確認試験において、SA-ER 群でのみ症状の改善例が複数認められたこと
3) 国内外のプラセボ投与群及び外国自然経過観察試験より、本疾患の患者の筋力は緩徐に低下するが、国内で実施された上記二重盲検試験の SA-ER 群では両試験とも 48 週間にわたり、筋力が維持されたこと

また、外国第Ⅲ相試験で有効性が確認できなかった理由は、以下の点が考えられた。

1)　筋力の極端な高値例から比較的低い例まで幅広い筋力の被験者を対象にし、試験期間中の筋力低下の個体差が大きいと考えられたこと

2)　参加国、参加施設を外国第Ⅱ相試験から増やしたことから、有効性評価に関わる測定値のばらつきが大きく、また遺伝子型の違う被験者が多く組み入れられたと推察されること

一方、国内外の二重盲検試験の解析より、国内有効性確認試験では、自然歴として一定期間に上肢筋力合計点数の低下が予測され、適切に有効性を評価できる集団を登録すべく選択基準を設定した。その結果、有効性評価項目のベースライン値や変化量のばらつきが外国試験よりも小さくなっており、限られた例数の中で有効性を示唆する結果が得られた。また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、外国第Ⅲ相試験の被験者に比べ、筋力の極端な高値例はなく、筋力の測定値のばらつきが小さかった。

2.5.4.7.1 国内外のプラセボ対照二重盲検試験の有効性について

2.5.4.7.1.1 主要評価項目又は上肢筋力合計点数変化量

国内外で実施したプラセボ対照二重盲検試験は、外国第Ⅱ相試験、外国第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、国内有効性確認試験の 4 試験であった。最初に実施された外国第Ⅱ相試験に基づき、以降の試験では上肢筋力合計点数変化量を主要評価項目と設定した。すなわち、握力、肩外転筋・肘屈筋・肘伸筋の筋力の両側の平均値の合計を上肢筋力合計点数と定義し、その投与開始時点から最終評価時点（又は 48 週）までの変化量を主要評価項目とした。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、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）が、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。最終評価時点の上肢筋力合計点数は、プラセボ群に比し SA-ER 群の低下が小さく、共分散分析での群間差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、4.78 kg（-0.31～9.87）であり（p=0.0635）、GEE 反復測定解析では 4.69 kg（1.84～7.54）であった（p=0.0013）。また、上肢筋力合計点数の推移をみても、SA-ER 群は試験期間中、低下が抑制されていたが、プラセボ群では低下が認められていた。試験期間中の上肢筋力合計点数変化量の推移を図 2.5.4-2 に示した。

国内有効性確認試験では、ベースライン（0 週）からの変化量を目的変数、時点、投与群及び時点と投与群の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより、被験者内の相関を考慮した解析を行い、各投与群の時点別（12 週、24 週、36 週及び 48 週）の変化量及びその群間差と 95%信頼区間を推定した。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（平均値±標準誤差）、プラセボ群で-2.625 kg±1.726 kg であり、その差及び 95%信頼区間は 2.510（-1.720～6.740）kgであった。また、上肢筋力合計点数の推移をみても、SA-ER 群は試験期間中低下が抑制されていたが、プラセボ群では低下が認められていた。試験期間中の上肢筋力合計点数変化量の推移は、図 2.5.4-4 に示した。

外国第Ⅱ相試験のプラセボ対照期間（投与開始から 24 週まで）では、上肢筋力合計点数の投与前からの最小二乗平均変化量が本剤 6 g/日、本剤 3 g/日、プラセボの順に低下し、用量相関が認められた。プラセボ及び本剤 3 g/日群（24 週でプラセボに対して+0.59 kgの増加、

P=0.62）で減少したのに対し、本剤6 g/日群では、最初は増加傾向を示し、その後は安定的に推移し、24週でプラセボに対して+2.33 kgの増加を示した（P=0.040）。なお、本剤の有効性を初めて検討した外国第Ⅱ相試験の中では上肢筋力合計点数変化量は主要評価項目の扱いではないが、他の試験と同様に本項に示した。

外国第Ⅲ相試験では、上肢筋力合計点数の投与開始前から48週までの最小二乗平均変化量及びその95%信頼区間[CI]はSA-ER群（-2.3［-3.8,-0.7］kg)、プラセボ群（-3.0[-4.7,-1.3］kg)であり、有意な差は認められなかった（最小二乗平均変化量の差：0.7[-1.6,3.1］kg；P=0.5387)。

2.5.4.7.1.2 主要評価項目以外の項目

1.　国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

図 2.5.4-9、図 2.5.4-10、図 2.5.4-11に副次評価項目、三次評価項目についてSA-ER群（6 g/日）とプラセボ群の比較を示した。副次評価項目ではGNEM-FAS上肢部分の点数、下肢筋力合計点数、坐位立位変換回数、負荷上腕挙げ回数、膝伸筋筋力及びその予想標準値に対する割合において、三次評価項目においても、ほとんどの評価項目でSA-ER群がプラセボ群に優る結果となり、主要評価項目の結果が裏付けられたものと考えた。また、SA-ER群にペットボトルの蓋が開けられるようになった、より遠方まで、あるいはより早く歩けるようになった症例が認められた。

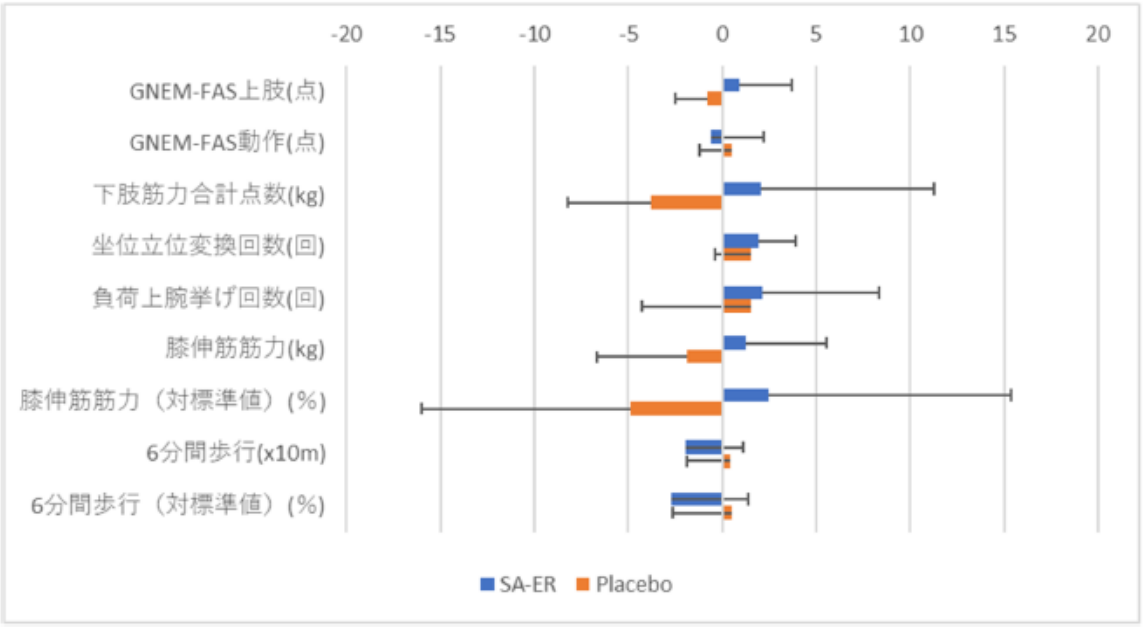


図 2.5.4-9 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の副次評価項目（48 週の変化量）の平均値及び標準偏差

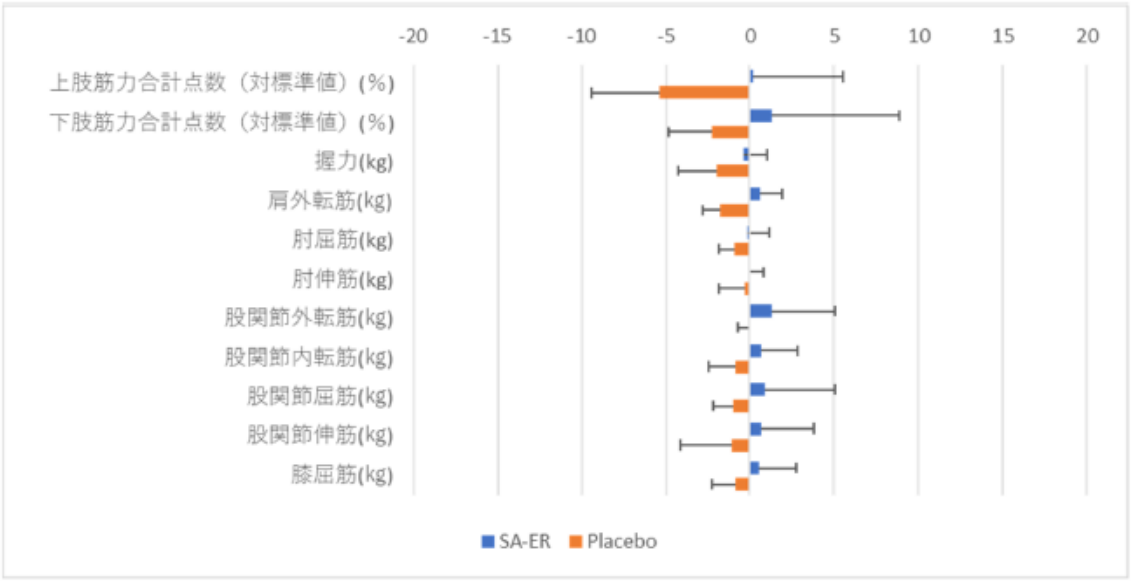


図 2.5.4-10 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の三次評価項目（48 週の変化量）の平均値及び標準偏差(1)