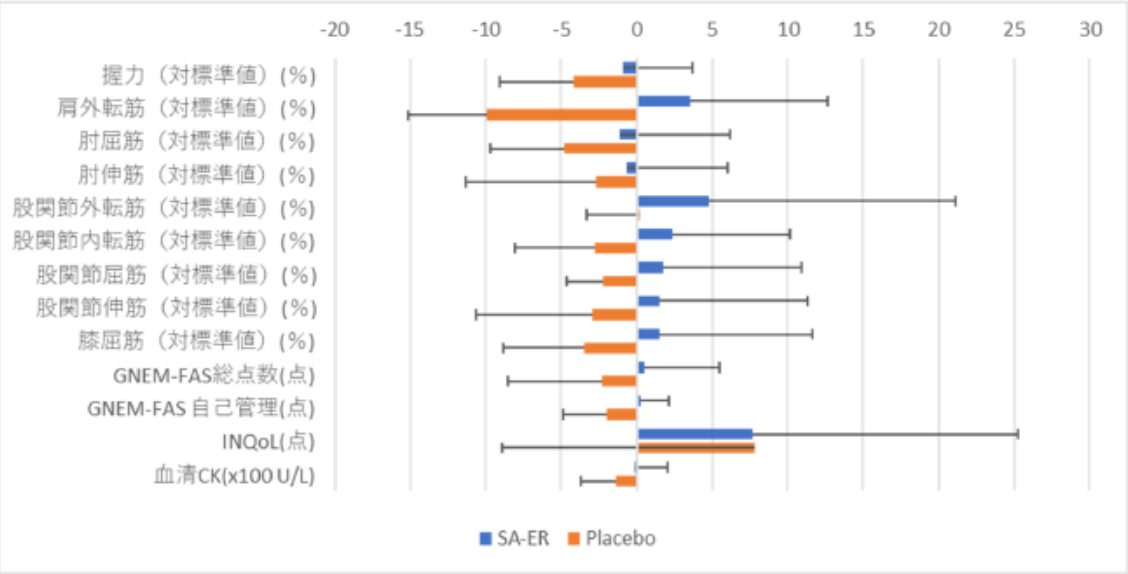


図 2.5.4-11 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の三次評価項目（48 週の変化量）の平均値及び標準偏差(2)

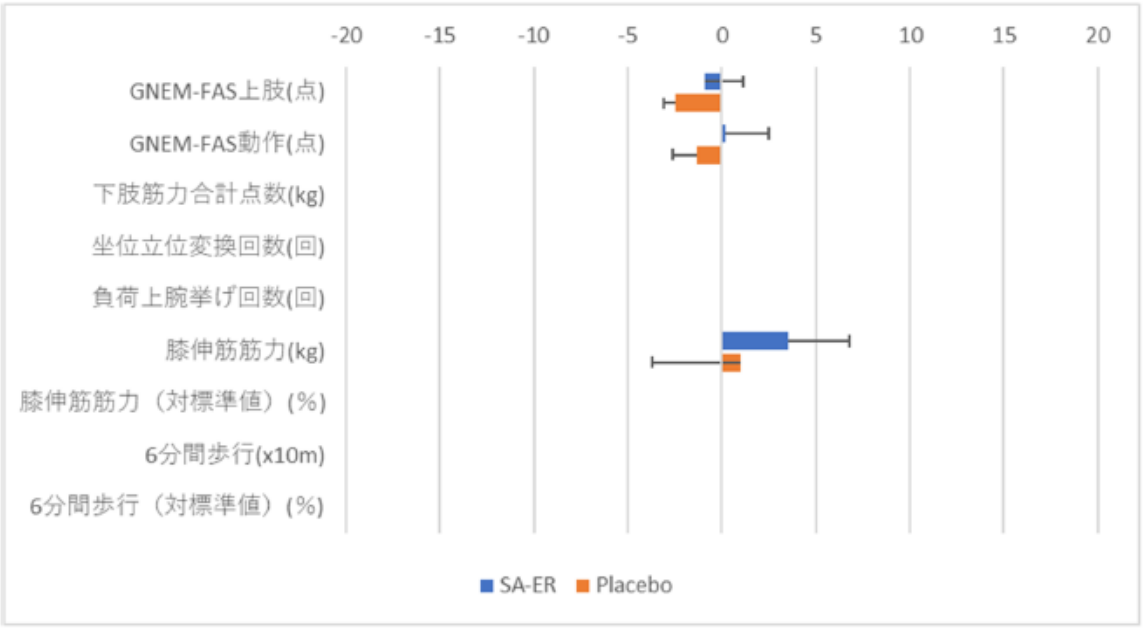
2.　有効性確認試験

重要な副次評価項目

徒手筋力検査、握力の試験開始前の推移と治験開始後との比較、本治験開始までと治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）、治験開始後の上肢筋力合計点数変化量の実薬非投与例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治験責任（分担）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）。

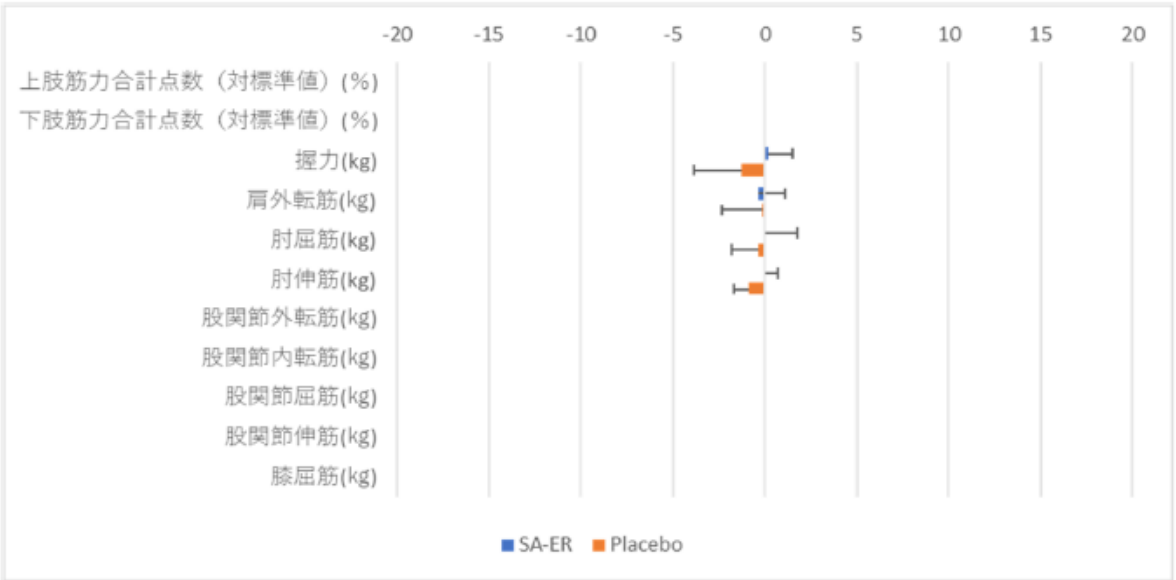
その他の副次評価項目

図 2.5.4-12、図 2.5.4-13、図 2.5.4-14 にその他の副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。GNEM-FAS 自己管理部分の点数以外の評価項目で SA-ER 群がプラセボ群に優る結果となり、主要評価項目、重要な副次評価項目の結果が裏付けられたものと考えた。



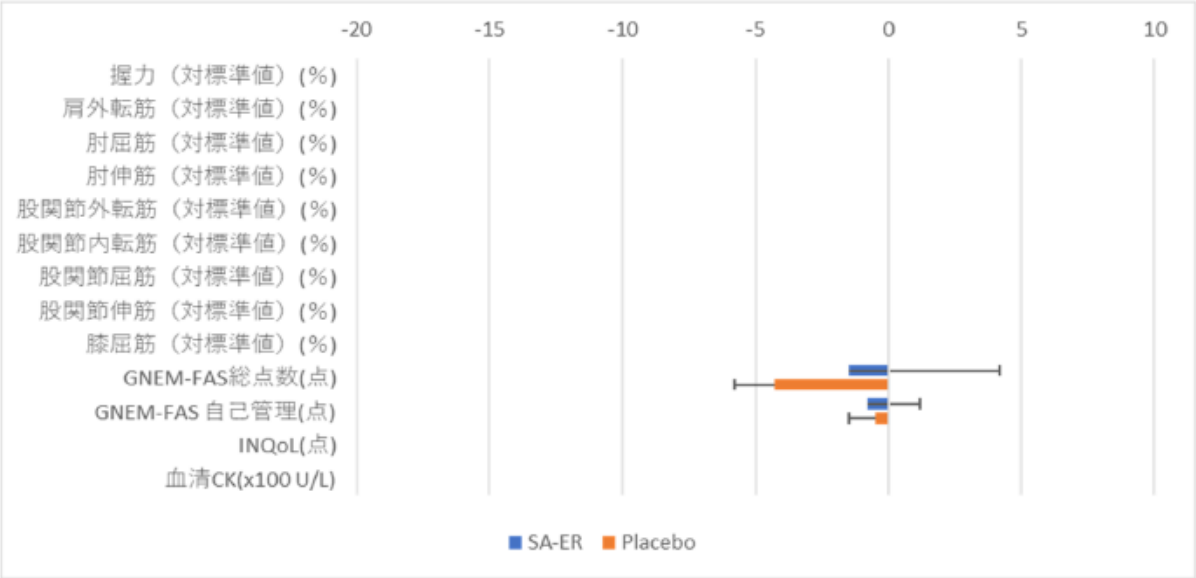
注）棒グラフのない項目は未測定。

図 2.5.4-12 国内有効性確認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(1)



注）棒グラフのない項目は未測定。

図 2.5.4-13 国内有効性確認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(2)



注）棒グラフのない項目は未測定。

図 2.5.4-14 国内有効性確認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(3)

国内有効性確認試験においては、副次評価項目として患者ごとに症状の推移を記録した。SA-ER 群では、症状悪化の報告例もあったが、症状改善例が複数で報告された。一方、プラセボ群では症状の悪化の報告が散見された（表 2.5.4-5)。これらの変化は、特に GNEM-FAS の変化と良く相関し、上肢筋力合計点数の変化ともおおむね相関がみられるものであった。2.7.3 付録に、個々の被験者の症状の変化、筋力の変化、GNEM-FAS の変化の推移図を示した。

3.　外国第Ⅱ相試験

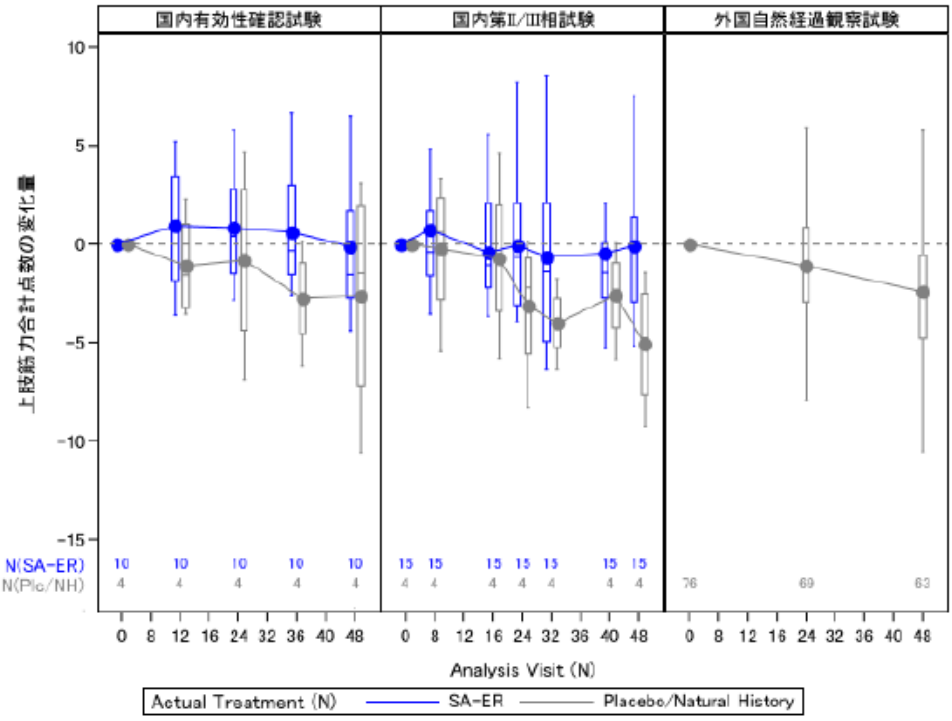
外国第Ⅱ相試験 24 週時の上肢筋力合計点数変化量以外の有効性評価項目の結果で、SA-ER 群で有効性が示唆された 6 g/投与群とプラセボ群を比較した。GNEM-FAS 動作部分の点数、下肢筋力合計点数、坐位立位変換回数、膝伸筋筋力及びその予想標準値に対する割合など、ほとんどの評価項目で SA-ER 群がプラセボ群に優る結果となり、上肢筋力合計点数変化量の結果が裏付けられたものと考えた。

4.　外国第Ⅲ相試験

外国第Ⅲ相試験の副次評価項目及び三次評価項目では、主要評価項目と同様に SA-ER 群とプラセボ群に差が認められない結果となった。なお、試験実施中の試験計画の変更により、副次評価項目から三次評価項目に変更になった（膝伸筋筋力の予想標準値に対する割合)、あるいは評価項目から除かれた項目（6 分間歩行試験の歩行距離の予想標準値に対する割合）があった。

2.5.4.7.2 自然経過との比較ついて

外国自然経過観察試験、国内外の比較対照試験のプラセボ群の筋力推移より、本疾患では筋力が漸減することが覗えた。上述のように、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験と国内有効性確認試験の両試験において 48 週間とはいえ本剤群の筋力が維持されたことで、本剤の有効性が期待できると考えた。



注）上肢筋力合計点数について自然経過を推定するため、外国自然経過観察試験では IVIG、ManNAc またはシアル酸を投与した患者は、投与日より後の検査値データを解析から除外した。同様に、ベースラインの上肢筋力合計点数が 0kg の患者も解析から除外した。

図 2.5.4-15 国内試験及び外国自然経過観察試験の上肢筋力合計点数変化量の推移

本疾患は通常長い年月をかけ緩やかに進行していく。筋力測定は、測定手順を徹底して毎回同じように測定しても、ある程度の測定誤差は回避できないと考えられた。また、プラセボ効果、病態の変化、測定日の体調の違い、訓練や測定への慣れの効果などの影響も考えられた。図 2.5.4-15 に国内試験及び外国自然経過観察試験で、上肢筋力合計点数変化量の推移を示した。上述したように個々の被験者の測定結果にばらつきがあり、かつ国内試験のプラセボ群の例数は少数で群間比較に十分な検出力を担保したものではなかった。しかし、比較的例数の多い外国自然経過観察試験でも国内試験と同程度の上肢筋力合計点数の経時的な低下が観察されたことから、国内試験で本剤群の上肢筋力合計点数が維持されたことは有効性を示唆する結果と考えた。

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

表 2.5.4-9 に本剤のプラセボ対照試験の試験計画、被験者背景、有効性評価の一覧を示した。外国第Ⅲ相試験では、7 ヵ国、13 施設で実施されたこと、上肢筋力合計点数の平均値が 56 kg 程度と最も高く、罹病期間が 8.8 年と最も短いなど他試験と比較して違いがみられた。以下に、外国第Ⅲ相試験で有効性が確認できなかった理由を考察した。

表 2.5.4-9 本剤の比較対照試験の試験計画、被験者背景、有効性評価の一覧

	外国第Ⅱ相試験 UX001-CL201	外国第Ⅲ相試験 UX001-CL301	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 シアル酸-3	国内有効性確認試験 NPC-09-1
参加国数・施設数	2ヵ国・4施設	7ヵ国・13施設	1ヵ国・5施設	1ヵ国・5施設
試験デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	同左	同左	同左
群構成：人数 (無作為化)	SA-ER 6 g/日：15例 SA-ER 3 g/日：18例 プラセボ：14例 ＜24週以降＞ SA-ER 6 g/日：24例 SA-ER 3 g/日：23例	SA-ER 6 g/日：45例 プラセボ：44例	SA-ER 6 g/日：16例 プラセボ：4例	SA-ER 6 g/日：10例 プラセボ：4例
投与期間	24週（二重盲検期） ＋24週（オープン期）	48週	48週	48週
対象患者	年齢18～65歳 歩行可能な患者（6分間歩行試験の歩行距離が20m以上、但し200 m以上が全体の60%）	年齢18～55歳 6分間歩行試験の歩行距離が200 m以上	年齢20～50歳 6分間歩行試験の歩行距離200 m以上を15例以上	年齢20～50歳 GNEM-FASの上肢部分が24点以上で罹病期間5年以上15年以下かつ試験開始前の上肢筋力の低下を確認
被験者背景 (FAS)	47例	88例	19例	14例
性別　男性（%）	18(38.3)	48(54.5)	7(36.8)	4 (28.6)
年齢（歳）	39.7±10.4	35.0±8.3	40.0±6.1	40.1±6.4
身長（cm）	166.6±10.1	169.3±10.8	165.6±8.8	166.1±8.2
体重（kg）	70.3±13.2	72.0±16.0	60.8±15.3	57.6±11.1
BMI（kg/m2）	25.3±3.9	25.0±4.5	22.1±5.5	20.9±3.9
罹病期間（年）	12.2±7.7	8.8±5.8	10.4±4.5	10.7±2.5
発症時年齢（歳）	27.6±7.8	25.6±6.9	29.6±6.5	30.3±5.8
6分間歩行試験 (m)	273.3±134.4	364.2±112.0	314.5±97.2	未実施
200m以上（%）	33 (70.2)	85 (96.6)	18 (94.7)	未実施
血清遊離アセノイラミン酸濃度 (ug/mL)	0.17±0.03	6 g：0.16±0.03 (45) Plb：0.16±0.04 (42)	6 g：0.15±0.06 (15) Plb：0.15±0.03 (4)	6 g：0.10±0.02 (10) Plb：0.10±0.01 (4) ※
上肢筋力合計点数 (kg)	40.68±22.54	6 g：55.99±26.95 (45) Plb：56.31±29.29 (43)	6 g：31.50±14.56 (15) Plb：46.04±22.75 (4)	30.99±11.50
GNEM-FAS上肢点数	26.17±6.12	6 g：28.18±4.94 (45) Plb：29.40±3.03 (43)	6 g：25.9±7.1 (15) Plb：28.8±5.3 (4)	6 g：27.4±2.8 (10) Plb：28.0±2.2 (4)
有効性評価項目の結果	24週	48週	48週	48週

	外国第Ⅱ相試験 UX001-CL201	外国第Ⅲ相試験 UX001-CL301	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 シアル酸-3	国内有効性確認試験 NPC-09-1
上肢筋力合計点数（kg）の変化量	6 g：1.15±4.15（15） 3 g：-1.14±3.53（17） Plb：-1.95±3.10（13）	6 g：-2.39±5.59（44） Plb：-3.28±5.83（43）	6 g：-0.08±3.70（15） Plb：-5.08±3.38（4）	6 g：-0.12±3.68（10） Plb：-2.63±6.05（4）
GNEM-FAS 上肢点数の変化量	6 g：-0.80±1.82（15） 3 g：-1.00±4.15（17） Plb：0.14±2.38（14）	6 g：-1.36±2.68（44） Plb：-1.07±2.64（43）	6 g：0.9±2.8（15） Plb：-0.8±1.7（4）	6 g：-0.9±2.0（10） Plb：-2.5±0.6（4）
血清遊離アセノイラミン酸濃度（ug/mL）の変化量	6 g：0.22±0.12（14） 3 g：0.10±0.07（17） Plb：0.00±0.02（14）	6 g：0.14±0.13（42） Plb：0.00±0.03（42）	6 g：0.39±0.42（15） Plb：0.00±0.03（4）	6 g：0.11±0.05（9） Plb：0.01±0.01（4）

※有効性確認試験のみ測定機関が他の試験とは異なる。統計量は平均値±標準偏差（必要に応じて例数）で記載した。

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

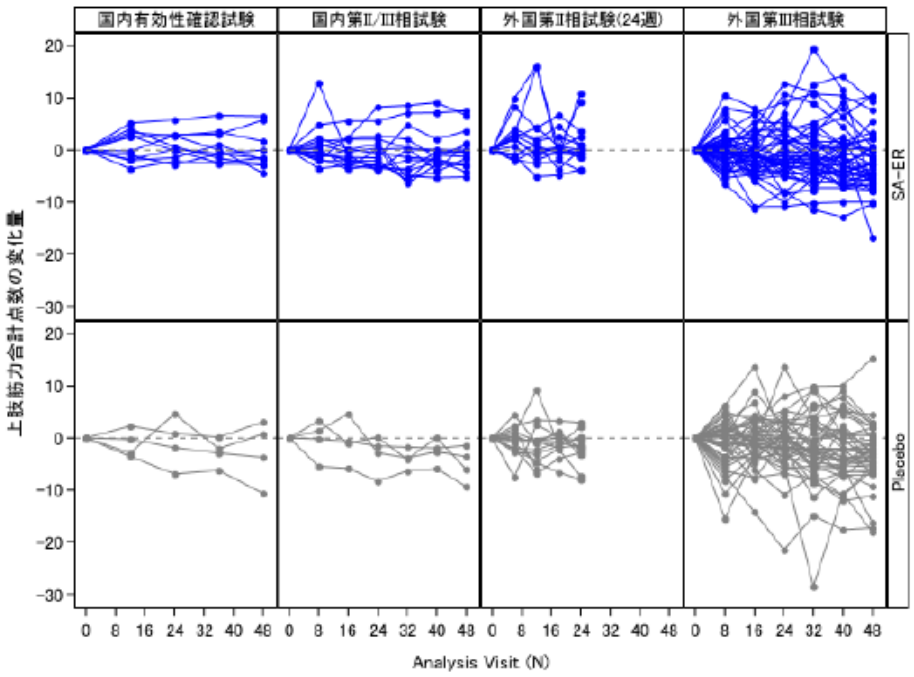
外国第Ⅲ相試験では、ベースラインの有効性評価項目の平均値が総じて他の試験より高く、軽症の被験者から比較的疾患の進行している被験者まで、筋力の個体差が大きい集団を対象にしていた。このため、試験期間中の筋力低下が大きい症例から小さい症例まで幅広く含まれていた。

また、罹病期間の平均値も他の試験に比較して短かった。罹病期間の短い分、試験期間中の筋力低下が大きい症例から小さい症例まで含まれていたと推察した。

従って、筋力の個体差が大きく、また罹病期間の短い被験者が多く組み込まれていたことに伴い、被験者による試験結果への影響の違いが他の試験に比べ大きかったことが、有効性が確認できなかった理由の一つと考えられた。

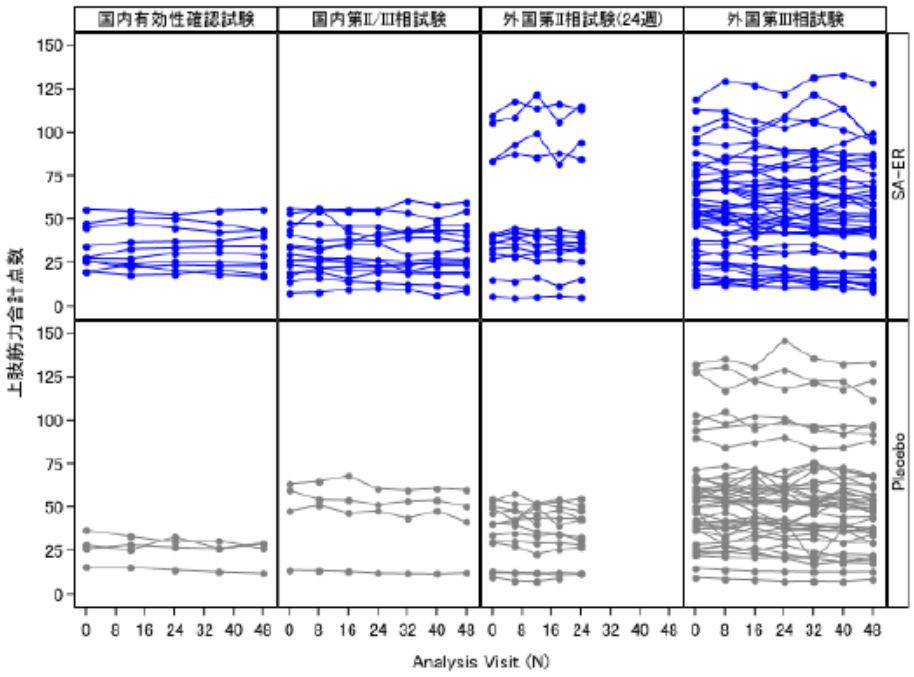
2.5.4.7.3.2 筋力の測定値のばらつきが大きかったこと

図 2.5.4-16 及び図 2.5.4-17 に試験別、投与群別の上肢筋力合計点数の変化量又は測定値の個別推移図をそれぞれ示した。2.5.4.7.3.1 で示したとおり、外国試験では、国内試験よりもベースラインでの上肢筋力合計点数の個体差が大きかったが、それに加え、特に外国第Ⅲ相試験では、他試験に比べ、時点間の変動が大きな被験者が散見された。



注）外国第Ⅱ相試験の SA-ER 群は 6g/日投与群を図示（3g/日投与群は含まない）

図 2.5.4-16 試験別・投与群別の上肢筋力合計点数変化量の個別推移図



注）外国第Ⅱ相試験の SA-ER 群は 6g/日投与群を図示（3g/日投与群は含まない）

図 2.5.4-17 試験別・投与群別の上肢筋力合計点数測定値の個別推移図

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

外国第Ⅲ相試験では、実施国が7ヵ国、参加施設が13施設と他の試験と比較して広範な国・施設で実施された。このため、国や人種による遺伝的背景の違いなどによる被験者背景のばらつきが考えられ、有効性評価指標の測定のばらつきが大きい施設がみられた。（図 2.5.4-18、図 2.5.4-19、図 2.5.4-20、図 2.5.4-21）

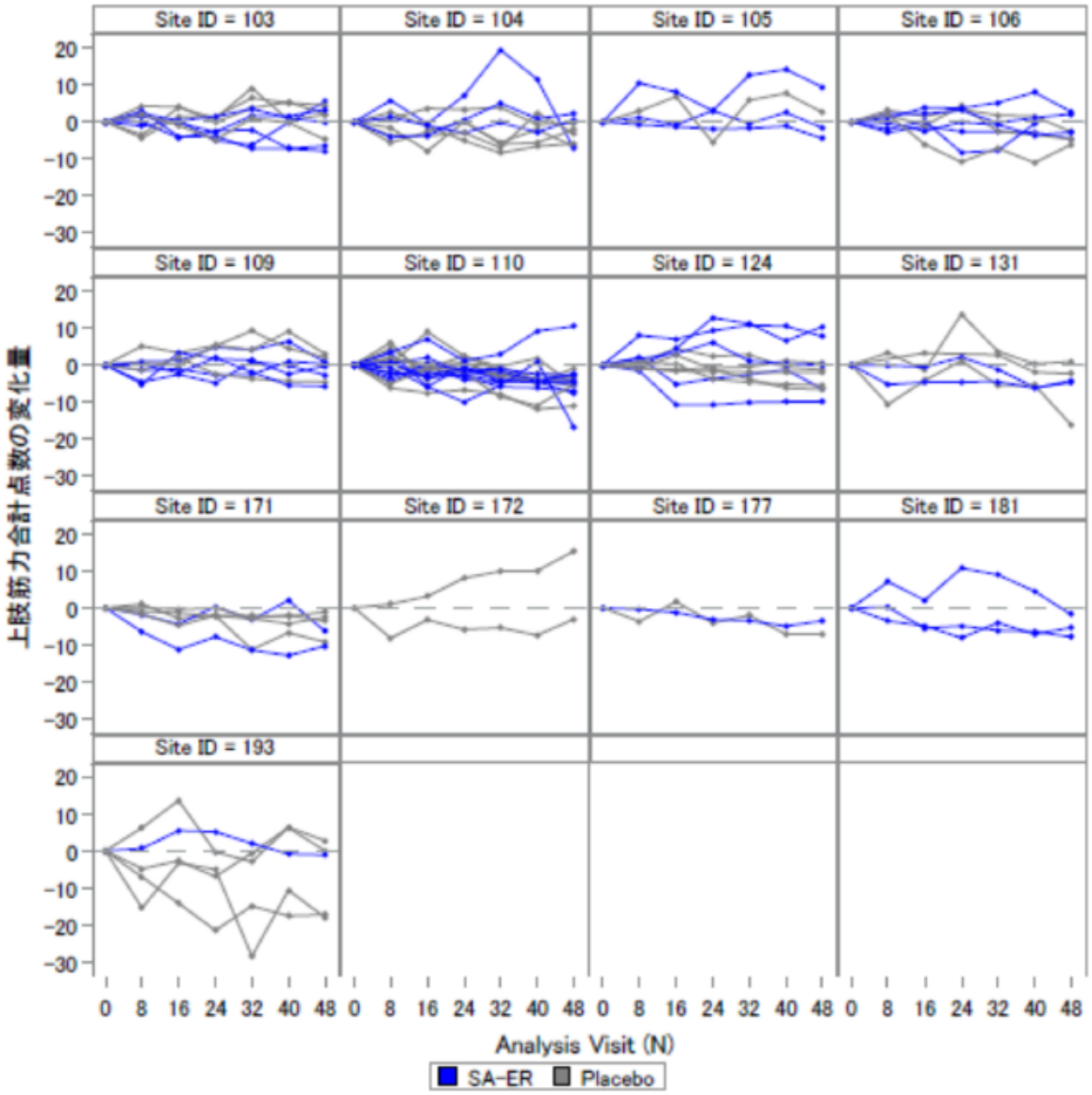


図 2.5.4-18 施設別の上肢筋力合計点数変化量の個別推移図（外国第Ⅲ相試験）

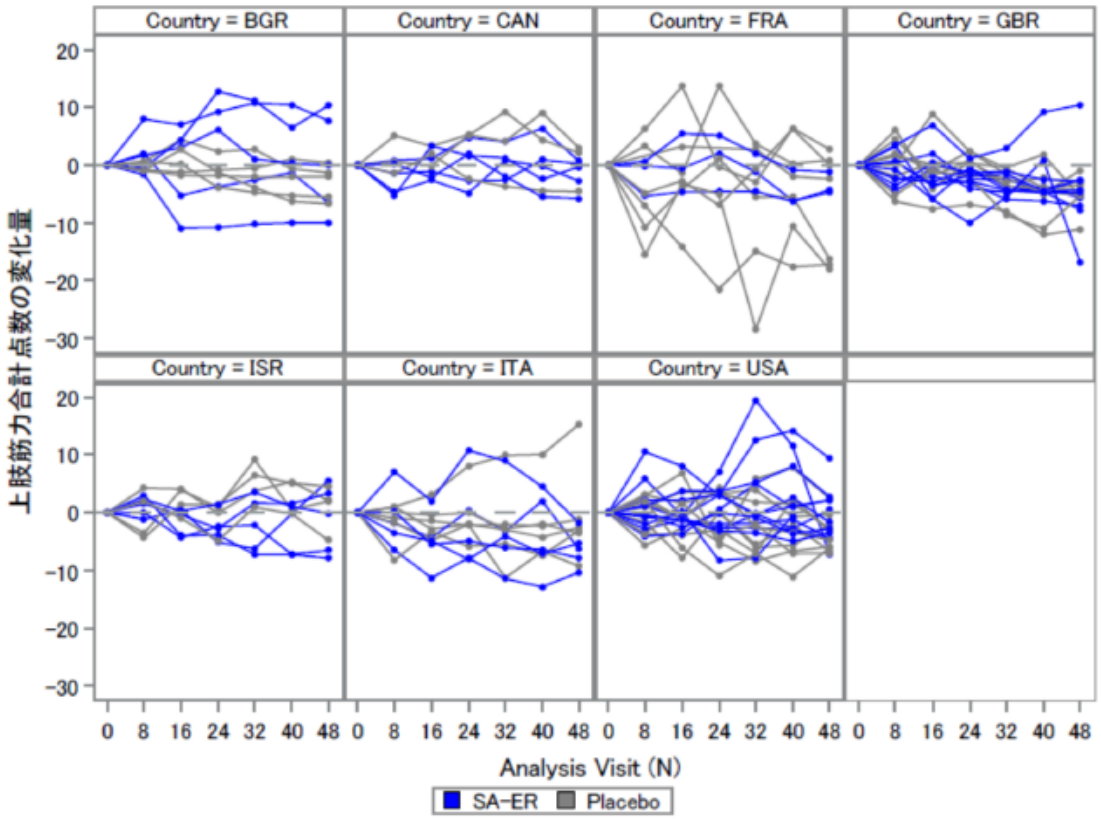


図 2.5.4-19 国別の上肢筋力合計点数変化量の個別推移図（外国第Ⅲ相試験）

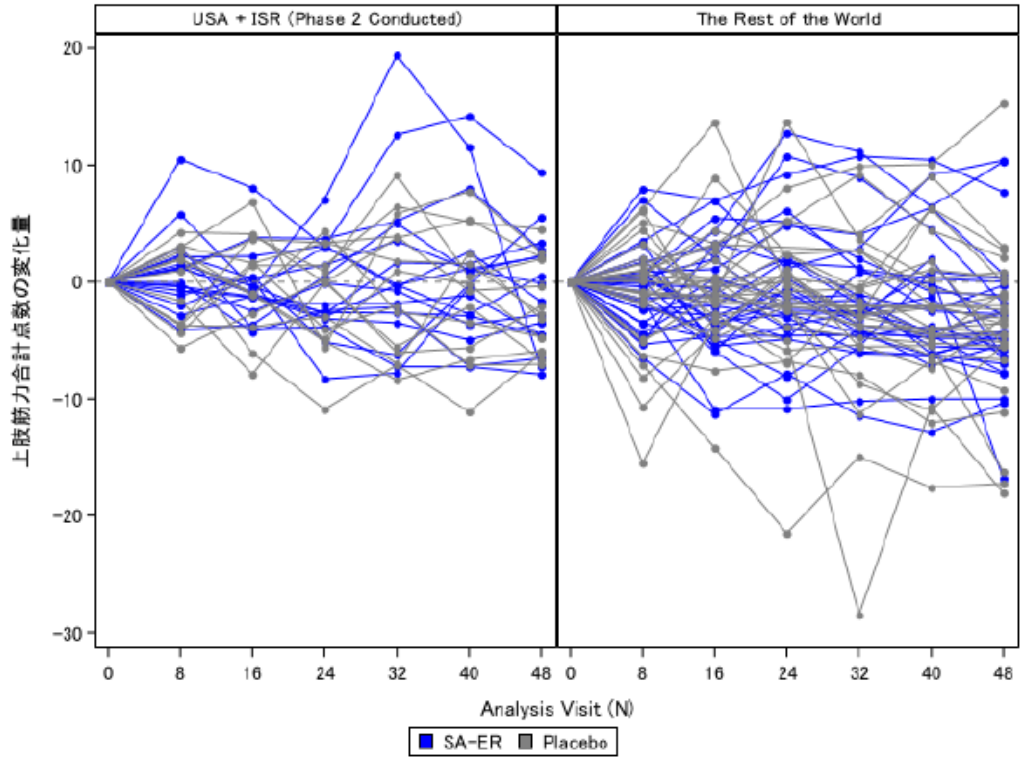


図 2.5.4-20 地域別の上肢筋力合計点数変化量の個別推移図（外国第Ⅲ相試験）

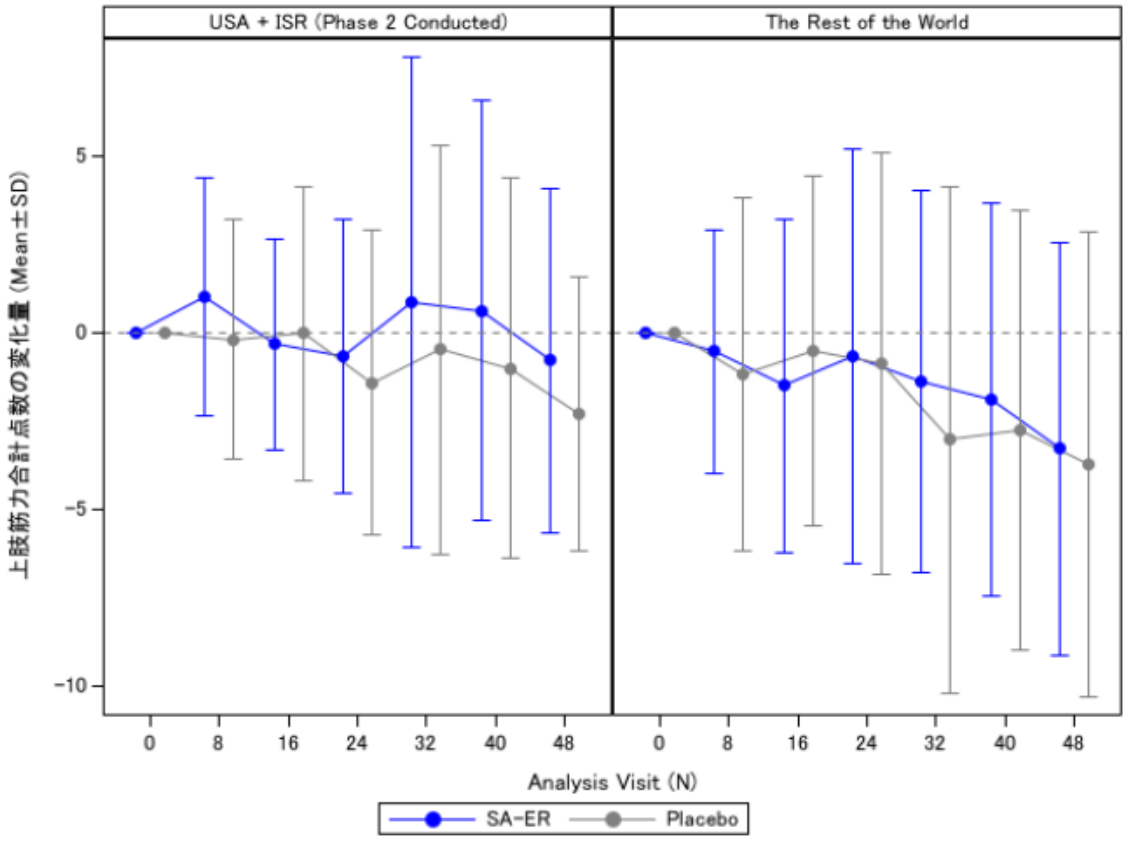


図 2.5.4-21 地域別の上肢筋力合計点数変化量の推移（平均値±SD）（外国第Ⅲ相試験）

2.5.4.8 有効性のまとめ

以下のように国内外の臨床試験から本剤はGNEミオパチーの筋力低下抑制作用が期待できると判断した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で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）であり、共分散分析（p=0.0635）及びGEE反復測定解析（p=0.0013）で有効性が示唆される結果となった。

国内有効性確認試験で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、その差及びその95%信頼区間は2.510（-1.720～6.740）kgであり、例数が少なく有意差はないものの国内第Ⅱ/Ⅲ相試験と同様な結果が再現できた。

以上のように患者の筋力は48週間にわたり維持され、国内外のプラセボ投与群及び外国自然経過観察試験で認められた緩徐な低下を抑制したと考えられた。

また、両試験で、他の有効性評価項目のほとんどでSA-ER群がプラセボ群に優る結果が得られ、症状改善が認められた被験者が両試験ともSA-ER群で複数あった。

なお、外国第Ⅱ相試験においても、24週で上肢筋力合計点数変化量、他の評価項目のほとんどにおいて国内臨床試験と同様にSA-ER群でプラセボ群に優る成績が得られたが、外国第Ⅲ相試験では他の試験でみられた上肢筋力合計点数変化量、その他の有効性評価項目への作用が認められなかった。この理由はいくつか考えられ、①筋力の大きい被験者が多く、筋力の個体差が大きかったこと、②筋力の測定値のばらつきが大きかったこと、③7ヵ国13施設で実施され、遺伝子型を含め多様な集団を対象にしたこと、が考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

本薬は生理的に存在する物質でもあり、動物での TK 試験やこれまでの臨床試験にて、血清中濃度の著しい上昇はみられていないため、毒性は低く臨床使用において大きな問題は生じないと考えられる。以下に、本剤の安全性の概略をまとめた。

2.5.5.1 薬理学的に特徴的な有害作用

2.5.5.1.1 薬理学的分類

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、アセノイラミン酸が代表的なシアル酸である。現在 50 以上の構造をもつ分子が知られているが、レジオナミン酸などのいくつかの細菌分子を除いて、すべてアセノイラミン酸あるいはその 5 位のアミノアセチル基が水酸基で置換された 3-デオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロン酸（KDN）から誘導される（図 2.5.5-1）。*N*-グリコリルノイラミン酸はアセノイラミン酸の 5 位のアミノアセチル基がヒドロキシル化されて生じる。5-アミノ基が *N*-アセチル化されていないものがノイラミン酸（Neu）である。以上の 4 つのコアとなるシアル酸分子（Neu5Ac、Neu5Gc、Kdn 及び Neu）の C-4、C-7、C-8 及び C-9 のヒドロキシル基の 1 個以上が置換（O-アセチル、 O-メチル、O-スルフェート、O-ラクチルまたはホスフェート基）して様々な構造となる。シアル酸は後口動物の脊椎動物、棘皮動物、原生生物、グラム陰性菌などに存在することが知られている[2,57,58]。

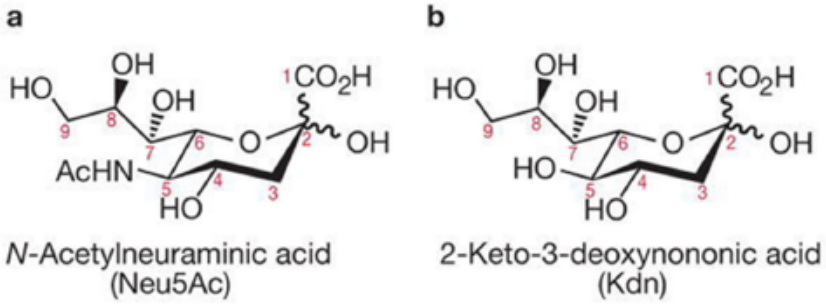


図 2.5.5-1 代表的なシアル酸の構造

シアル酸はタンパク質や脂質の糖鎖の構成成分となるが、その分子種が変わる、シアル酸が複数結合する、シアル酸が結合する糖鎖の構造が変わるなどにより、糖鎖は多様な構造となる。

血清中のアセノイラミン酸はほとんどがタンパク質、脂質に結合し、ごく一部が遊離体として存在する。結合体と遊離体を合わせた血清中総アセノイラミン酸濃度の正常域は 44～71 mg/dL(SRL 総合検査案内)、すなわち 440～710 μg/mL であるが、血清中遊離アセノイラミン酸濃度は GNE ミオパチー以外で 0.203±0.047 μg/mL（n=47、年齢 18～78 歳、Ultragenyx 社による)、GNE ミオパチー患者で 0.136±0.019 μg/mL（n=6、国内追加第 I 相試験の 6 例の未投与時の測定値（7 時点/人）より計算）と、その 1/1,000 に満たなかった。アセノイラミン酸は、ほとんどが糖タンパク質、糖脂質の糖鎖末端に 1 個以上結合することで利用される。GNE ミオパチーの患者にアセノイラミン酸を投与することにより、アセノイラミン酸の合成能低下を補い、糖タンパク質、糖脂質のシアリル化を正常にすることが期待される。また、本疾患の筋委縮や筋力

低下が酸化ストレスによってもたらされ、抗酸化作用を持つとされるアセノイラミン酸投与により、症状の改善が期待される[38]。他の筋疾患の治療薬として、「エクソン53スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー」の効能・効果を持つビルテプソ点滴静注250 mg（ビルトラルセン、日本新薬）があり、その薬効分類は「190 その他の神経系及び感覚器官用医薬品」であるが、本疾患の筋電図では、主に筋原性変化が認められることより、本薬の薬効分類は「その他の個々の器官系用医薬品（290）」が妥当と考えた。

なお、糖類剤（323）に分類される医療用医薬品はブドウ糖、果糖、キシリトールがあり、静脈内投与で主に栄養補助剤として使用されており、本薬の薬効分類として適切ではないと判断した。

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

以下にシアル酸を含む糖鎖や糖タンパク質、糖脂質の生体内での機能に基づき本薬の有害事象発現リスクについて考察を加えた。

アセノイラミン酸は代表的なシアル酸で、しばしば「シアル酸」の用語がアセノイラミン酸の意味で使用されており、また投与後のアセノイラミン酸は生体内で様々な修飾を受けて機能していると考えられるので、以下、シアル酸の機能について説明を加えた。

脊椎動物の細胞表面は、主にタンパク質や脂質に結合した高密度で複雑な配列をした糖鎖の修飾を受けている。同様にほとんどの可溶性分泌タンパク質も糖鎖で修飾されている。シアル酸は生体内では広範に局在して分布し、一部の例外を除いてそうした糖タンパク質、糖脂質の糖鎖の末端に1個以上結合して様々な生理学的及び病理学的過程に介在している。100個以上のポリシアル酸として結合している場合もある。シアル酸の役割、機能として以下が知られている。

① カルボキシル基による負の電荷を持ち、親水性であることで構造的、調整的役割を果たす。
② ウイルス、細菌、毒素が認識する結合部位の一部を構成する。
③ 細菌がシアル酸で修飾を受けることにより、宿主の免疫から免れる作用を持つようになる。

糖タンパク質の糖鎖はN-型糖鎖（アスパラギン結合型糖鎖）とO-型糖鎖（ムチン型糖鎖）とに大別される。N-型糖鎖はタンパク質のアスパラギンの側鎖の窒素原子に共有結合している。5つの異なる結合が報告されており、そのうち*N*-アセチルグルコサミンとアスパラギン（GlcNAcβ1-Asn）の結合が最も一般的である[59]。O-型糖鎖はタンパク質のセリンかスレオニンの水酸基に糖の還元末端が結合したもので、糖鎖にシアル酸を含む場合が多い。粘液は、病原体及び毒素に対する保護バリアを提供するが、O-型糖鎖を持つムチンは上皮粘液の主要な高分子成分であり、*N*-アセチルガラクトサミン（GalNAc）部分を介してタンパク質に結合している[60,61]。

糖脂質は極性の糖鎖部分と疎水性の脂質部分からなる両極性の物質である。ガングリオシドは糖鎖にシアル酸を含む糖脂質で、脳のほか神経細胞その他の組織細胞中に含まれ、細胞の相互認識、増殖、分化、ガン化に関係する[62,63]。

以下にシアル酸の存在形態、関わり、機能、役割の例を示した。

シアル酸合成酵素のノックアウトマウスは胎児致死性であるので[64]、シアル酸は発生段階で不可欠な物質であることは明らかである。胎児の脳にはポリシアル酸が多く存在するが、成人脳では海馬や嗅球のみとなり、発生、分化の過程でのその役割が示唆される[65]。神経細胞接着分子（NCAM）には8～100個程度のシアル酸の直鎖が結合しているが、その陰性荷電、嵩高さは細胞間の接着を防ぐ役割をしていると考えられている[66]。

赤血球などの細胞表面にあるシアル酸に由来する負電荷は電荷反発をもたらし、血液循環中の細胞間の望ましくない相互作用を防ぐ。血管内皮の内腔表面も極めて大量にシアリル化されている[67]。シアル酸は循環血液中の糖タンパク質の半減期を決定づける重要な因子であり、シアル酸がないとガラクトースのような単糖類は肝臓や他の器官の受容体によって認識され、糖タンパク質が速やかに消失する[68,69]。この機構が糖タンパク質の固有の半減期の調節に寄与しているかどうかは不明であるが、糖タンパク質である多くの生物学的製剤（抗体、サイトカイン、ホルモン）は培養及び生産の条件に依存して変化しうる糖鎖のシアリル化の程度が規定されている[58]。

インフルエンザウイルスでは、膜のヘマグルチニンというタンパク質が宿主細胞の糖タンパク質及び糖脂質にあるシアル酸を含む糖鎖を認識し宿主細胞に結合する[70]。

表 2.5.5-1に示すように、血清シアル酸濃度は、癌、炎症性疾患、心血管障害、糖尿病で上昇し、肝疾患で低下が認められる。これらの報告はそれぞれの疾患発症後の血清シアル酸濃度を測定した報告で、シアル酸の摂取により、それぞれの疾患が発症し易くなったとする報告ではない。また、本薬投与により血清中遊離アセノイラミン酸濃度は高値を示すが、これまでの長期にわたる臨床試験成績、長期毒性試験成績を考慮するとこれら疾患の発症、進展への影響は臨床的に問題となるようなものではないと考えられた。

癌の悪性化に伴い糖鎖が変化することは古くから知られているが、癌細胞表面に正常細胞ではみられないシアリルルイスxまたはシアリルルイスa糖鎖が発現し、血管内皮細胞などに存在する細胞接着分子セレクチンを介して癌細胞の血行性転移を引き起こすとされる[71,72]。また、ヒトではCMP-Neu5Acの水酸化酵素が変異して不活化されているため、*N*-グリコリルノイラミン酸（Neu5Gc）が生合成されないが[73]、癌細胞には健康なヒトに通常は存在しないNeu5Gcが認められる。Neu5Gc産生のための決定的な代替経路がないので、食物由来（またはin vitro培養ヒト癌細胞の実験で認められた場合はウシ胎仔血清由来）のNeu5Gcの取り込みによって説明される。Neu5Gcを含む糖鎖は異質な糖鎖として弱い免疫応答を生じさせ、これによる慢性炎症がやがて発癌に繋がるという考え方がある[74]。

血清総シアル酸を心血管障害の予測因子とする報告や心血管障害のリスク因子とする報告がある。これらの報告では、確かに心血管障害を発症している患者群で、シアル酸が高値を示しているが、同時に血圧、総コレステロールなどの危険因子も高値を示している。また血清総シアル酸はシアル酸を多く含む急性期応答タンパク質に多く含まれ、その指標となりうるため、血清シアル酸の上昇は動脈硬化のプロセスの活性化の結果と考えられた。

表 2.5.5-1 疾患と血清中シアル酸

疾患	血清中シアル酸の変化	文献
乳癌	血清シアル酸濃度は乳癌において腫瘍ステージと相関して有意に上昇したが、血清癌胎児性抗原（CEA）値とは相関しなかった。	75
	乳癌、良性乳房疾患いずれも血清シアル酸濃度は上昇した。	76
中枢神経系腫瘍	良性、悪性とも対照群との比較で血清シアル酸値に大きな違いはなかった。	77
白血病、悪性リンパ腫	小児の白血病、悪性リンパ腫において発症時、再発時に血清シアル酸の上昇が認められた。	78
卵巣癌	卵巣癌において対照群に比し血清シアル酸濃度、血清タンパク質に対するシアル酸濃度の比及び腫瘍マーカーCA125 ともに有意に上昇した。	79
胆管癌	胆管癌（CCA）の血清シアル酸濃度は肝細胞癌（HCC）、肝硬変、慢性肝炎及び健常献血者より有意に高かった。	80
肝癌	脂質結合性シアル酸の濃度は病因のことなる様々な肝疾患の中で原発性肝癌は対照より高値を示した。	81
子宮頸癌	子宮頸癌患者において血清シアル酸濃度は特に後期患者で上昇した。血清セルロプラスミン（急性期反応物質）も上昇したので、発癌に関連した炎症反応の結果かもしれない。	82
骨肉腫、他の骨形成腫瘍	血清シアル酸濃度は、対照群に比べて骨肉腫患者及び他の骨形成腫瘍群で有意に上昇していた。	83
炎症性疾患	急性前立腺炎患者及び急性副睾丸炎患者で血清総シアル酸が高値を示した。	84
	血清シアル酸濃度と血清脂質との相関の方が白血球数、CRP のような炎症マーカーとの関連より高いと考えられた。	85
	リウマチ、全身性硬化症において血清総及び遊離シアル酸濃度は上昇した。CRP などの炎症性マーカーも上昇しており、急性期応答によって誘導された糖タンパク質のグリコシル化/シアリル化パターンの異常を反映する可能性があると考えられた。	86
心血管、脳血管障害	血清シアル酸濃度は男女とも年齢とともに増加した。20 年間の追跡期間中の死亡登録によれば血清シアル酸は心血管疾患死の強力な予測因子である。	87
	血清シアル酸は拡張期血圧ほどではないが心血管死及び脳卒中死の予測因子である。	88
	インスリン依存性糖尿病において、正常アルブミン排泄率の患者に比べ、微量アルブミン尿症の患者、タンパク尿の患者で血清シアル酸濃度の平均値が上昇した。	89
	成人男子の定期健康診断結果より、血清シアル酸値は血清尿酸、空腹時血糖、収縮期血圧、拡張期血圧、動脈硬化指数、白血球数のようなアテローム性動脈硬化症の危険因子と相関があった。	90
	インスリン非依存性糖尿病患者の男性で冠動脈性心疾患のある患者では、ない患者より血清シアル酸濃度が高値を示した。同時に高齢であり、糖尿病の罹病時間が長く、尿中アルブミン排泄率、総トリグリセリド、超低密度リポタンパク質トリグリセリド及びコレステロール、及びリポタンパク質（a）濃度が高く、アポリポタンパク質 A1 濃度が低かった。	91
	頸動脈内膜中膜複合体厚が高値を示す上位 10%の例ではアテローム性動脈硬化症のない対照に比べ血清シアル酸濃度の平均値は高値を示した。	92
	健康成人男女（平均 20.7 歳）における血清総シアル酸と既知の心血管障害の危険因子との相関を検討したが、空腹時血漿インスリン、空腹時血糖、血清総コレステロール、血清トリグリセリドと相関があったが、相関係数の値は小さかった。	93
	35～59 歳の健康成人男子の年齢層ごとの血清シアル酸と既知の動脈硬化危険因子との関係を検討した。BMI は 39 歳未満でのみ血清シアル酸との相関がみられ、平均血圧、空腹時血糖及び血清トリグリセリドとの関連の大きさは、年齢とともに減少した。	94
	健康成人男性における検討で、シアル酸濃度と血清脂質との相関の方が白血球数、CRP のような炎症マーカーとの関連より高いと考えられた。	95
	血清総シアル酸濃度は冠動脈病変の重症度に依存して上昇した。重症者では特に血清脂質結合シアル酸濃度が上昇していた。	96
	健康成人男女において血清シアル酸濃度はウエスト/ヒップ比及び血清レプチン濃度と相関を認めた。	97
	狭心症患者にて冠動脈造影にて冠動脈造影で正常であったものと、異常が認められたものを重症度も含め比較した。正常群と比較して総シアル酸濃度、酸化的ストレスパラマータの増加と抗酸化パラメータの低下を認めた。	98
	無症候性の糖尿病でない血液透析患者で血清総シアル酸、hs-CRP、リポタンパク質（a）、内膜中膜複合体厚及び壁と内腔の比は健康成人と比較して高値を示した。	99

疾患	血清中シアル酸の変化	文献
高血圧	健康成人男女において血清シアル酸濃度は、BMI、収縮期血圧及び拡張期血圧と相関があった。血清シアル酸濃度は、避妊薬の使用及び女性の年齢及び男性の喫煙と相関していた	100
	血清のシアル酸濃度及び高感度C反応性タンパク質（hs-CRP）は正常者、境界域高血圧症患者、高血圧症患者の順に高値を示した。また総コレステロール、LDL-コレステロール、BMI、空腹時血糖も同様であり、HDL-コレステロールは逆に低値を示した。	101
糖尿病	非糖尿病の対照及び非インスリン依存性糖尿病患者において尿中アルブミン排泄率の増加に伴い、血清総シアル酸濃度はおおむね増加した（顕性アルブミン尿症と糖尿病性腎症では尿中アルブミン排泄率は後者が高値を示したが、血清シアル酸濃度は同程度）。血清シアル酸濃度は血清総コレステロールとの相関が高かった。	102
	インスリン依存性糖尿病患者の10年間の追跡観察において持続性微量アルブミン尿症と診断される前に、尿中アルブミン排泄率及び血清シアル酸濃度の増加が同時期にみられた。追跡開始時血清シアル酸濃度は、正常アルブミン尿症のままであった群よりも後に微量アルブミン尿症を発症した群で有意に高かった。しかし、HbA_{1c}及び尿中アルブミン排泄率の影響を調整すると血清シアル酸濃度から微量アルブミン尿症を予測できなくなった。なお、糖尿病患者であるので前値からHbA_{1c}は高値を示していた。	103
	インスリン非依存性糖尿病患者において、70歳以上では大動脈波速度と血清シアル酸濃度は相関した。若年（31-60歳）の糖尿病患者では、血清シアル酸濃度と大動脈波速度の有意な相関は認めなかった。	104
	血清及び尿中シアル酸濃度と腎症の重症度に有意傾向がみられた。血清シアル酸濃度は血清クレアチニン濃度の他、糖尿病性血管疾患の危険因子（糖尿病の罹病期間、HbA_{1c}、血清中トリグリセリド及びコレステロール濃度、ウェストヒップ比及び高血圧）とも相関していた。合併症をもった糖尿病患者でLDL-コレステロールが高値を示した。	105
肝障害	悪性及び非悪性の黄疸で血清総シアル酸濃度、血清シアル酸濃度と総タンパク質との比は上昇したが、悪性の黄疸での上昇が大きかった。	106
	肝障害の患者では血清総シアル酸濃度は健康成人に比べ低下した（非アルコール性肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、慢性非ウイルス性肝炎、慢性ウイルス性C型肝炎、慢性ウイルス性B型肝炎、原発性肝癌+肝硬変、急性B型肝炎）	107

表 2.5.5-2 妊娠及び生活習慣と血清中シアル酸

妊娠・生活習慣	血清中シアル酸の変化	文献
妊娠	妊娠の経過とともに血清シアル酸濃度は上昇し、妊娠の最終段階では癌患者の水準になった。	108
	血清中総シアル酸は妊娠中及び産後に上昇した。	109
アルコール依存	アルコール依存者の血清総シアル酸、遊離シアル酸は上昇した。血清中の糖タンパク質ではα1-抗トリプシン及びα1-酸糖タンパク質の濃度は増加したが、トランスフェリンの濃度は低下した。多くの血清糖タンパク質濃度は、血清シアル酸濃度と相関があり、総シアル酸との相関は遊離シアル酸との相関より高かった。	110
	アルコール依存症において血清中総シアル酸及び血清中遊離シアル酸の増加が認められたが、γ-GTP、AST、ALT、糖鎖欠損トランスフェリン（CDT）などの既存のマーカー程は上昇しなかった。	111
	アルコール依存者において、血清中アポB濃度はⅡb型脂質異常を合併する患者で高値を示し、血清脂質が正常である患者で低値を示した。アポB含有リポタンパク中のシアル酸濃度はアルコール依存で対照者と比べ高値を示した。このようにリポタンパク質の構造に変化がみられ、脂質異常の発症に先行する可能性がある。	112
喫煙	血清シアル酸濃度は男女とも年齢に依存して上昇するが、若年～壮年の男性喫煙者で血清シアル酸が高値を示した。	113

また、表 2.5.5-2 に示すように、妊娠や出産後、アルコール多飲、喫煙においても血清シアル酸濃度は上昇する。

病原体や異物の認識には多様な糖鎖とその認識分子が関与しており、その多様性は両者が進化の過程でせめぎ合ってきたことを反映するものとされる。シアル酸を利用する感染性病原生物の

もつレクチンから回避するには、宿主がシアル酸を欠損させることが最も近道であるが、シアル酸はシアル酸生合成に関与する酵素のノックアウトマウスが胎生致死であるように、生物個体に必須な糖であるがために捨て去ることはできない。従って宿主はシアル酸に多様な構造をとらせることによって病原性生物と対決した可能性が高いという考え方がある[1)]。

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

毒性試験は、ラットを用いた単回投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験、細菌、ヒトリンパ球及びマウス骨髄小核を用いた遺伝毒性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施した。いずれの試験も医薬品毒性試験法ガイドラインに準拠して実施した（単回投与毒性試験、ラット4週間反復投与毒性試験及びウサギ胚・胎児発生試験のTK測定を除く）。なお、がん原性試験については、本薬が内因性の遊離シアル酸と同じ生物学的作用を有すること、臨床用量は通常の全身濃度を大幅に超えるものでないことから実施の必要はないと考え実施しなかった。

2.5.5.3 臨床試験の対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.1.2に示すようにGNEミオパチーの患者は個人差が大きいが多くは成人早期に発症し、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る。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。

病初期には上肢より下肢の機能低下が強く現われ、歩行に障害を受ける。疲れやすくなり、転倒の有害事象が多く発生する。転倒は注意していても生じ、打撲、創傷、時に骨折を伴うことがある。やがて歩行が難しくなると車椅子により移動することになるが、衣服の着脱、便所の使用、入浴といった日常生活動作において次第に介助の割合が増えていくことになる。また長時間同じ姿勢を保つことになりがちで、筋肉の拘縮も著しくなる。頸筋の筋力低下により、首が垂れると自力で元に戻せなくなったりする。上肢筋力が低下し、手先の筋力が衰えてくると食事にも介助が必要になってきたり、嚥下、発語にも支障が生じたりする。心臓への影響は少ないとされている。臨床試験の対象は、表 2.5.5-3に示すように、筋力が比較的維持できている歩行可能な軽症の患者が主となっているが、外国では重症歩行障害の患者を対象とした長期投与試験も行われた。

表 2.5.5-3 アセノイラミン酸の臨床試験の対象集団の概要

臨床試験	対象患者	患者数	投与量	投与期間
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験	6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能（18 例）、100～199 m 2 例） 20～50 歳	20（うち 6 g/日の 1 例は 15 日で妊娠判明のため試験中止）	6 g/日（16 例）又はプラセボ（4 例）	48 週
国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験	6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能（18 例）、100～199 m 1 例） 20～50 歳	19	6 g/日	72 週
国内有効性確認試験	GNEM-FAS 上肢部分 24 点以上 20～50 歳 罹病期間 5～15 年 試験開始前の上肢筋力低下を確認	14	6 g/日（10 例）又はプラセボ（4 例）	48 週
外国第Ⅱ相試験	6 分間歩行試験で 20 m 以上歩行可能（>200 m は 60%） 18～65 歳	47	0～24 週（6 g/日 15、3 g/日 18、プラセボ 14） 24～48 週（6 g/日 24、3 g/日 23）	48 週
外国第Ⅱ相延長試験	① 外国第Ⅱ相試験を問題なく終了した患者（46 例）及び ② 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能な新規患者（13 例）	59		第 1 部：12 週程度 第 2～4 部：計 36 ヵ月
		46（終了時）	第 1 部：6 g/日（①のみ）	
		57（終了時）	第 2 部：12 g/日（SA-ER 及び SA-IR 各 6 /日）	
		55（終了時）	第 3 部：6 g/日又は 12 g/日	
		49（終了時）	第 4 部：6 g/日又は 12 g/日（SA-ER のみ）	
外国第Ⅲ相試験	6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能（89 例）	89	6 g/日（44 例）又はプラセボ（43 例）	48 週
外国重症歩行障害対象試験	重症歩行障害の患者*	42 （完了：12）	6 g/日	48 週
外国安全性有効性検討延長試験	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患者	143（全例 24 ヵ月前に中止）	6 g/日	24 ヵ月

*注）①坐位から他者、補助用具、固定物又は他の支持なしでは立ち上がれない者、②他者の支援なしでは歩行できない者又は歩行可能でも補助用具の使用により 40 m の歩行に 2 分以上要する者、③外出には車椅子又はスクーターを使用するか一人では外出できない者、のいずれも満たすこと。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（2016 年 3 月 10 日開始）では、6 g/日が投与された。延長試験終了時までの投与期間は、二重盲検試験で SA-ER 群であった 15 例で 120 週（2 年 4 ヵ月）、プラセボ群であった 4 例で 72 週（1 年 5 ヵ月）である。それに続く国内有効性確認試験（2021 年 2 月 8 日開始）でも 6 g/日が投与され、投与期間は 48 週である。

外国第Ⅱ相試験は（2012 年 6 月 13 日開始）48 週間ないし 24 週間の SA-ER 錠 6 g/日又は 3 g/日投与の後、2013 年 6 月 4 日から延長試験への移行を開始し、SA-ER 錠 6 g/日を平均 163.7 日（約 24 週）投与後（46 例終了）、新規 13 例が加わり 12 g/日（SA-ER 錠 6 g/日及び SA-IR カプセル 6 g/日）を平均 406.4 日（約 58 週、57 例終了）、更に SA-ER 錠 6 g/日又は 12 g/日（SA-ER 錠 6 g/日及び SA-IR カプセル 6 g/日）を平均 284.4 日（約 40 週、55 例終了）、更に SA-ER 錠 6 g/日又は 12 g/日を平均 345.8 日（約 50 週、49 例終了）投与後、外国第Ⅱ相延長試験は一旦終了となった。外国第Ⅱ相試験からの継続例では延長試験期間だけで平均 1170 日（約 3.2 年、39 例終了）の投与を受けた。次いで安全性有効性検討延長試験に移行した場合は更に SA-ER 錠 6

g/日の投与を受けた。3 試験にわたり、開始からの治験薬の投与期間は最長で 5 年 5 ヵ月に及んだ。

外国第Ⅲ相試験（2015 年 5 月 20 日開始）の SA-ER 群及び外国重症歩行障害対象試験（2016 年 6 月 4 日開始）では、いずれも 6 g/日が投与され、更に安全性有効性検討延長試験でも 6 g/日が投与された。延長試験を含む SA-ER 錠の投与期間の最長はそれぞれ、2 年 2 ヵ月及び 1 年 6 ヵ月であった。

表 2.5.5-4 に試験別用量別のアセノイラミン酸の曝露量の分布を示した。

表 2.5.5-4 試験別用量別のアセノイラミン酸の曝露量の分布

試験	投与量区分	5 年以上	4 年以上	3 年以上	2 年以上	1 年以上	48 週以上	6 ヵ月以上	6 ヵ月未満	計
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び延長試験	6 g/日	0	0	0	15	19	19	19	1	20
国内有効性確認試験	6 g/日	0	0	0	0	0	10	10	0	10
外国第Ⅱ相試験及び延長試験	3 g/日	0	0	0	0	0	15	18	5	23
	3 g/日以上	18	39	53	57	57	57	57	3	60
	6 g/日以上	9	37	52	55	57	57	57	2	59
	12 g/日	0	0	4	28	51	55	57	2	59
外国第Ⅲ相試験及び延長試験	6 g/日	0	0	0	5	49	56	75	13	88
外国重症歩行障害対象試験及び延長試験	6 g/日	0	0	0	0	8	16	31	11	42
全体	3 g/日	0	0	0	0	0	15	18	5	23
	3 g/日以上	18	39	53	77	133	158	192	28	220
	6 g/日以上	9	37	52	75	133	158	192	27	219
	12 g/日	0	0	4	28	51	55	57	2	59

2.5.5.4 比較的よく認められる重篤でない有害事象

国内臨床試験にて、比較的よく見られた有害事象は、感染症および寄生虫症（ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ、外耳炎、ウイルス性上気道感染）、神経系障害（頭痛、感覚鈍麻）、胃腸障害（口角口唇炎、軟便）、筋骨格系および結合組織障害（四肢痛、関節痛）、一般・全身障害および投与部位の状態（末梢性浮腫）、傷害、中毒および処置合併症（転倒、擦過傷、挫傷）であった。

外国臨床試験で比較的よくみられた有害事象は、胃腸障害（下痢、腹痛、鼓腸、消化不良、悪心、腹部膨満、上腹部痛）、一般・全身障害および投与部位の状態（疲労、インフルエンザ様疾患）、感染症および寄生虫症（鼻咽頭炎）、傷害、中毒および処置合併症（処置による疼痛、転倒、挫傷）、筋骨格系および結合組織障害（背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋力低下）、神経系障害（頭痛、不動性めまい）、精神障害（不安、うつ病）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（咳嗽、鼻閉、口腔咽頭痛、上気道感染）、皮膚および皮下組織障害（発疹）であった。外国第Ⅱ相試験において筋生検を実施したため、外国臨床試験には、「処置による疼痛」が含まれていたが、以上の有害事象は、ほとんどが軽度あるいは中等度の有害事象で、一般によく認められるものあるいは疾患特有のものであるが、有害事象の発現により投与を中止した例はなかった（有害事象による中止例は外国試験のみで認め、計 4 例であった。外国第Ⅱ相試験及び外国安全性有効性検討延長試験の肝機能検査異常の各 1 例、外国重症歩行障害対象試験の嚥下障害（嚥

下困難-断続的)、口腔咽頭痛、異物誤嚥（治験薬服用時の水の誤嚥）の3件の有害事象（いずれも中等度、関連あり）を認めた1例、外国安全性有効性検討延長試験の急性胆嚢炎（投与開始4.95年後に発現。胆石によるもので本剤と関連なし。）の1例であった。)。

臨床検査異常では肝機能検査異常がSA-ER群で多く認められたが、臨床検査異常のために投与中止に至ったのは外国第Ⅱ相臨床試験及び外国安全性有効性検討延長試験の肝機能検査異常の各1例であった。ほとんどの変動が軽微あるいは投与を継続して改善又は改善傾向がみられ、また、γ-GTPは概して正常、かつ血清CK値も同時に上昇している症例は、骨格筋障害に関連して一部の肝機能検査値が上昇していることが示唆された。

2.5.5.5 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

国内外で発生したその他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象は、2.7.4.2.1.3項及び2.7.4.2.1.4項にまとめた。

深部静脈血栓症、胸痛、腎臓痛、急性心筋梗塞、腎結石症、腎盂腎炎、腎生検は被験者の既往歴及び合併症を考慮すると、発生しうる有害事象と考えられ、治験責任医師の治験薬との因果関係の判定は「関連なし」あるいは「関連ないらしい」であった。敗血症を発現した被験者は腎結石症、腎盂腎炎を同時期に発現しており、敗血症は合併する腎結石症に由来するものとの判断であった。尿路感染・異型肺炎の症例は4年2ヵ月投与後の発現であり、治験責任医師は治験薬とは「関連なし」と判定した。

四肢不全麻痺、大腿骨骨折は疾患に由来するもので治験責任医師の治験薬との因果関係の判定は「関連なし」であった。

急性胃炎、腹痛のうち前者は治験責任医師により治験薬と「関連の可能性あり」と判定されたが、後者は治験薬投与継続により未処置のまま治癒しているため、治験薬とは「関連なし」とされた。

浸潤性乳管癌の症例は投与開始から3年7ヵ月を経ていることと、乳がんで死亡した姉妹がいること、BMI32.4と肥満を合併していることより、治験責任医師は治験薬とは「関連ないらしい」と判定した。

表皮内悪性黒色腫の症例では治験責任医師は非定型複合母斑の病歴との関連で発現しているとし、治験薬とは「関連ないらしい」と判定した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で発現した胎児死亡は、治験責任医師は、薬剤との関連性は低いものの、完全には否定できないと考え、「関連の可能性あり」と判定した。また、被験者本人に特に問題はなかったため、本事象をその他の重要な有害事象と判定した。その詳細は2.7.4.5.4項に記載した。本症例は、投与開始時の妊娠検査陰性であったが、開始前に妊娠していたと考えられた。治験薬は2週間のみ投与され、投与開始から11週を経た産婦人科受診時の検査では異常はなかった。投与開始18週4日目に産婦人科医を受診し、エコーで子宮内胎児の心拍を認めなかった。入院し19週1日目に胎児を摘出し、染色体検査で異常はなかった。

2.5.5.6 各試験計画の類似性及び相違点

本剤の複数の試験計画の有効性評価項目以外の主な相違点としては、対象患者の GNE ミオパチーの重症度、投与量、投与期間及び二重盲検試験か非盲検試験かが挙げられる（表 2.5.5-5）。二重盲検試験では、本剤投与とプラセボ投与の違いが示され、非盲検試験ではあるが、外国第Ⅱ相延長試験では本剤 12 g/日投与時の安全性及び有効性が、また特に外国重症歩行障害対象では本疾患の比較的進行した患者での安全性及び有効性が評価された。

表 2.5.5-5 各試験の試験計画の有効性評価項目以外の主な相違点

デザイン	試験区分	対象	投与量	投与期間
二重盲検	第Ⅱ/Ⅲ相	GNE ミオパチー20 例 6MWT≧200 m を 18 例	6 g/日又はプラセボ	48 週
非盲検	第Ⅱ/Ⅲ相延長	第Ⅱ/Ⅲ相試験を終了した患者 19 例	6 g/日	72 週
二重盲検	第Ⅲ相	GNE ミオパチー14 例 GNEM-FAS 上肢部分 24 以上、罹病期間 5 年以上 15 年以下、上肢筋力低下が確認できた者	6 g/日又はプラセボ	48 週
二重盲検	第Ⅱ相	GNE ミオパチー　47 例 6MWT≧200 m が 70.2%	6 g/日、3 g/日又はプラセボ	6 g/日、3 g/日：24 週又は 48 週、プラセボ：24 週
非盲検	第Ⅱ相延長	第Ⅱ相試験を終了した患者 46 例及び新規患者 13 例(6MWT≧200 m)	6 g/日又は 12 g/日	第Ⅱ相からの継続例：6 g/日⇒12 g/日⇒6 g/日又は 12 g/日　新規例：12 g/日
非盲検	第Ⅱ相	重症歩行障害の GNE ミオパチー　42 例	6 g/日	48 週
二重盲検	第Ⅲ相	6MWT≧200 m の GNE ミオパチー　89 例	6 g/日又はプラセボ	48 週
非盲検	第Ⅲ相	UX001-202、203、301 を終了した GNE ミオパチー143 例	6 g/日	24 ヵ月（全例未完了）
非投与	分類不可	患者登録及び自然経過観察試験	非投与	

注）外国重症歩行障害対象試験の対象患者は以下のいずれかを満足する患者とした。
坐位から他者、補助用具、固定物又は他の支持なしでは立ち上がれない者
他者の支援なしでは歩行できない者又は歩行可能でも補助用具の使用により 40 m の歩行に 2 分以上要する者
外出には車椅子又はスクーターを使用するか一人では外出できない者

GNE ミオパチーの重症度は国内有効性確認を除く各試験では 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能かあるいは重症歩行障害対象者であるかにより規定された。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験ではスクリーニング時の 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能例が全 20 例のうち 18 例、外国第Ⅲ相試験ではスクリーニング時の 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能であることが選択基準にあり全例が該当した。外国第Ⅱ相試験では 6 分間歩行試験で 200 m 以上が 33/47 例（70.2%）と多かったが、200 m 未満も 14/47 例（29.8%）含まれていた。国内有効性確認試験では、主要評価項目が上肢筋力の変化量であるため、GNE ミオパチー機能評価尺度の上肢部分の点数が 24 点以上で罹

病期間5年以上15年以下の患者で上肢筋力低下が確認できた患者とした。その他の試験とは選択基準が異なるが、筋肉が比較的残存している患者を選択している点は共通している。

投与量は外国第Ⅱ相延長試験の第2～4部（各部の投与期間は約1年）で6 g/日又は12 g/日（SA-ER及びSA-IRを各6 g/日又はSA-ERのみを12 g/日）、外国第Ⅱ相試験で3 g/日（SA-ER錠）を24週又は48週投与した。他はプラセボを除きすべてSA-ERを6 g/日投与した。

投与期間は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、国内有効性確認試験、外国第Ⅱ相試験、外国重症歩行障害対象試験、外国第Ⅲ相試験が48週間、国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験が72週間、外国第Ⅱ相延長試験が第1部～第4部までの合計で約3.2年、他に外国第Ⅱ相延長試験、外国重症歩行障害対象試験、外国第Ⅲ相試験を終了した患者は外国安全性有効性検討延長試験にて6 g/日の投与を受けた。投与量別、投与期間別の患者数は表 2.5.5-4に示した。

2.5.5.7 部分集団における有害事象発現率の差異

国内試験で発生した有害事象を性別、年齢別、体重別、罹病期間別、GNEM-FAS上肢部分の点数別にて検討した。男女で発現率に違いはなかった。年齢別では40歳以上より、40歳未満の方がやや発現率が低かった。60 kg未満と60 kg以上の体重により発現率に大きな違いはなかった。罹病期間別、GNEM-FAS上肢部分の点数別の検討において、症例数の偏りが大きいことから明らかなことは結論できなかった。

また、外国第Ⅲ相試験で発生した有害事象を人種別にて検討したが、人種による違いはない、と考えた。

2.5.5.8 投与量、投与方法、投与期間と有害事象の関連性

各試験の試験計画の有効性評価以外の主な相違点は表 2.5.5-5に示した。6 g/日以外の投与量が使用されたのは外国第Ⅱ相試験（3 g/日）及びその延長試験（12 g/日）のみであった。

2.5.5.8.1 投与量別有害事象発現率

6 g/日以外の投与量が使用されたのは外国第Ⅱ相試験（3 g/日）及びその延長試験（12 g/日）のみであるため、この二試験の結果にて検討した。

外国第Ⅱ相試験の0～24週（プラセボ対照期間）における有害事象の発現率は、本剤6 g/日群（15例）と3 g/日群（18例）でそれぞれ100%であり、差を認めなかった（表2.7.6.4.2-17参照）。重症度の比較でも、グレード1（軽度）、グレード2（中等度）、グレード3（重度）の発現率は、本剤6 g/日群でそれぞれ26.7%、60.0%、13.3%、本剤3 g/日群でそれぞれ33.3%、55.6%、11.1%であり、差がないと考えられた。全試験期間を通じても、同様に本剤群間で差がないと考えられた。個々の有害事象をみても、本剤群間で明らかな違いを認めなかった（表2.7.6.4.2-18参照）。

外国第Ⅱ相延長試験では、発現率20%以上の有害事象について本剤6 g/日投与時と12 g/日投与時の比較を曝露期間で調整して検討した。本剤の投与量増加に伴い、胃腸障害（下痢、消化不良、鼓腸）の発現率が増加していた。また、挫傷の発現率も増加していた。

2.5.5.8.2 投与方法別有害事象発現率

本剤は6 g/日投与以下では一貫して1日3回食後投与である。食前投与及び食後投与の違いは外国第Ⅰ相試験の単回投与のみの情報であり、血清中濃度の持続の点で食後投与が優るとの判断に基づき長期投与試験ではすべて（軽）食後投与にて有効性、安全性を検討した。外国第Ⅱ相延長試験の12 g/日投与は1日3回又は4回食後投与であり、食後投与という点では共通している。また、12 g/日投与時の投与回数は3回と4回が混在しており、投与回数による違いは検討しなかった。

2.5.5.8.3 投与期間別有害事象発現率

国内臨床試験で発現した有害事象を発現までの期間別に検討したが、有害事象全体では、非盲検を含む全SA-ER（N=30）において、4週未満が9/30例（30.0%）、4週以上24週未満が14/30例（46.7%）とほとんどが24週未満に発現し、48週以降の発現は2例のみであった。

2.5.5.9 長期投与の安全性

48週間投与の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で2例以上に認められた有害事象は、感染症および寄生虫症（ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ、外耳炎、ウイルス性上気道感染）、神経系障害（頭痛）、胃腸障害（口角口唇炎）、筋骨格系および結合組織障害（四肢痛）、傷害、中毒および処置合併症（転倒、擦過傷、挫傷）であった。さらに72週間投与の国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験で2例以上に発現した有害事象は、感染症および寄生虫症（ウイルス性上気道感染）神経系障害（頭痛、感覚鈍麻）、胃腸障害（軟便）、筋骨格系および結合組織障害（関節痛）、一般・全身障害および投与部位の状態（末梢性浮腫）、傷害、中毒および処置合併症（転倒、挫傷）であった。
（2.7.4.2.1.1.1項参照）

延長試験で新たに加わった2例以上に認められる有害事象は感覚鈍麻、軟便、関節痛、末梢性浮腫であった。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では感覚鈍麻がプラセボ群に1例、下痢、関節痛がSA-ER群に各1例認められており（2.7.6.1項参照）、末梢性浮腫は、運動量の少ない本疾患の患者では予想される有害事象であり、これら有害事象はいずれも長期投与により問題になる有害事象ではないと考えられた。

48週間の外国第Ⅱ相試験で3例以上に認められた有害事象は、胃腸障害（下痢、腹痛、鼓腸、消化不良、悪心）、一般・全身障害および投与部位の状態（疲労、インフルエンザ様疾患）、感染症および寄生虫症（鼻咽頭炎）、傷害、中毒および処置合併症（処置による疼痛、転倒、挫傷）、筋骨格系および結合組織障害（背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋力低下）、神経系障害（頭痛、不動性めまい）、精神障害（不安、うつ病）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（咳嗽、鼻閉、口腔咽頭痛）、皮膚および皮下組織障害（発疹）であった。さらに3年以上に及ぶ第Ⅱ相延長試験で20%以上に発現した有害事象は、胃腸障害（下痢、鼓腸、消化不良）、一般・全身障害および投与部位の状態（インフルエンザ様疾患）、傷害、中毒および処置合併症（処置による疼痛、挫傷）、筋骨格系および結合組織障害（背部痛、関節痛、四肢痛、筋肉痛）、

神経系障害（頭痛、不動性めまい）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（咳嗽、口腔咽頭痛）であり、すべてが外国第Ⅱ相試験で比較的よく認められた有害事象に挙げられたものであった。したがって、これらは長期投与により問題になる有害事象ではないと考えられた。（2.7.4.2.1.1.1 項参照）

重篤な有害事象は 15 件発現し、そのうち 8 件が 48 週未満に、2 件が 48 週以上～96 週未満に、5 件が 96 週以降に発現した。重要な有害事象は 4 件発現し、そのうち 2 件が 48 週未満に、2 件が 96 週以降に発現した。このように長期投与により発現例が多くなるわけではないと考えられた。また、主治医により、因果関係が否定されたものがほとんどであり、本剤と明らかに関連ありとされた重篤又は重要な有害事象はなかった。（2.7.4.2.1.3 及び 2.7.4.2.1.4 項参照）

以上のように、本剤は長期投与の安全性に問題はないと考えられるが、長期にわたり投与を継続する必要があるため、症状の変化に十分注意しながら治療する必要があると考えられた。

2.5.5.10 有害事象（副作用）の予防、軽減、管理方法

有害事象には本疾患によく認められる症状も含まれるため、疾患の進行を遅らせる治療を施すことによっても、予防、軽減が期待できる。詳細は 2.5.6.1.2 項に記載した。

本疾患の患者の有害事象は、本剤由来のものと本疾患に伴うものとを明確に区別するのが難しい場合も多いと考えられるが、本剤の国内臨床試験で施された有害事象（副作用）発現時の薬剤治療例を表 2.5.5-6 にまとめた。それぞれの症状で、一般に処方される薬剤が使用されていた。

表 2.5.5-6 国内臨床試験で施された有害事象（副作用）に対する薬剤治療例

有害事象名（SOC、PT）	使用薬剤例
感染症および寄生虫症	
ウイルス性胃腸炎	活性生菌製剤（ビオスリー配合錠）、整腸剤（ミヤBM錠）
インフルエンザ	抗インフルエンザウイルス剤（タミフルカプセル）
外耳炎	抗生物質製剤（タリビット耳科用液）
ウイルス性上気道感染	気道粘液調整・粘膜正常化剤（ムコダイン錠）、鎮咳薬（ヒストミン）、抗生物質製剤（クラリス錠、セフジトレンピボキシル錠）
神経系障害	
頭痛	非ステロイド性鎮痛剤（カロナール錠、ロキソニン錠）
胃腸障害	
口角口唇炎	口内炎治療薬（ケナログ軟膏）、口腔粘膜疾患治療剤（デキサルチン口腔用軟膏）
便秘	制酸・緩下剤（マグミット錠）、整腸剤（ビオフェルミン錠）
下痢	機能性食品（ビフィーナS）
腹部不快感、胃炎、慢性胃炎	胃炎・胃潰瘍治療剤（テプレノンカプセル）、消化管運動改善剤（ドンペリドン錠）、胃炎・胃潰瘍治療剤（ムコスタ錠）、プロトンポンプ・インヒビター（ランソプラゾール錠）、胃炎・消化性潰瘍治療剤（アルサルミン内用液）
皮膚および皮下組織障害	
発疹	皮膚外用合成副腎皮質ホルモン・抗生物質配合剤（リンデロンVGローション）
筋骨格系および結合組織障害	
四肢痛、関節痛、背部痛	非ステロイド性鎮痛剤（ロキソニン錠、ロキソニンテープ）
傷害、中毒および処置合併症	
挫傷	非ステロイド性鎮痛剤（ロキソニンハップ）、筋緊張改善剤（ミオナール錠）

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

2.5.5.11.1 過量投与に対する反応

国内臨床試験では1日6 g/日を投与し、有効性、安全性を検討した。外国臨床試験も6 g/日を主に検討したが、外国第Ⅱ相延長試験の第2部及び第3部においてSA-ER錠500 mg及びSA-IRカプセル500 mgをそれぞれ1回あたり1.5 g、1日あたり6 gを使用し、12 g/日まで投与した。また、第4部ではSA-ER錠500 mgのみにて12 g/日を投与した。全臨床試験においてこれを超える用量は投与されておらず、過量投与に関する情報はない。

2.5.5.11.2 依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性

本剤の国内外での臨床試験及び調査した範囲でシアル酸の離脱症状及び反跳現象に関わる情報はないが、アセノイラミン酸はタンパク質、脂質への結合体も遊離体も生理的に存在するものであり、依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性は低いと考えられる。

2.5.5.12 世界における市販後使用経験

これまで本剤が市販された国はなく、本項には該当しない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

本剤の治療対象となる GNE ミオパチーは患者数の非常に少ない遺伝性の筋疾患であり、多くは成人早期に発症し、通常長い年月を経て主として遠位筋から筋力が低下していく難病である。本疾患の発症機序は解明されていないが、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 遺伝子の変異により筋組織でのアセノイラミン酸の合成能が低下し、そ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。NCNP 神経研究所では、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本疾患のモデルマウスを作製し、このマウスに発症前からアセノイラミン酸を投与することによりその予防効果を示した。この成果に基づき、東北大学を始めとするアカデミアとノーベルファーマ社はアセノイラミン酸の治療薬としての開発に着手することとなった。

「遠位型ミオパチー」は 2014 年に指定難病に指定された。疾患の詳細は 2.5.1.2 項に記載した。

2.5.6.1.1 疾患又は症状

GNE ミオパチーは、これまで我が国では縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーと呼ばれていた希少筋疾患である。全世界の発現頻度は 1/1,000,000 程であるが、我が国は比較的患者が多く 400 人程度と推定される。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。

個体差は大きいが、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き、一つ一つできる動作が減っていく。

2.5.6.1.2 現行の治療

現時点では、GNE ミオパチーの根本的な治療法はない。治療は対症療法として主に拘縮を防ぐ目的でのリハビリが行われている。消耗性の疾患であり、過度なリハビリテーションは、疾患の増悪に繋がるので、患者の症状、体調などにより強度を加減する必要があり、経験のある臨床医あるいは理学療法士や作業療法士の指導下で実施されるべきものである。

疾患が進行して四肢筋力がかなり低下しても、呼吸、嚥下及び心機能の重篤な障害はほとんどみられないが、それぞれの障害の発生状況には個体差が大きいため、定期的に受診し症状を確認しながら、患者ごとに適切な治療を施すことになる。心臓の障害は、発症前からの予防的な内服、程度に応じ運動制限や塩分制限など、呼吸の障害は早期からの維持的なリハビリや排痰の訓練、嚥下障害では栄養剤などによる低栄養対策や食事形態の変更などにより、悪化を抑制する予防的な治療が施される。

近年ロボットスーツ HAL®福祉用が医療機器として承認を受け、これを活用したリハビリテーションが一部で行われている。筋肉が残存した患者が治療対象になり、一定期間の疾患の進行抑制が期待できるが、様々な制約があって使用できる医療機関が限定されている。

患者の生活習慣への指導も重要であり、いわゆる治療には該当しないと考えるが、「遠位型ミオパチーガイドブック」の記述の概略を以下にまとめた。

- 適正体重の維持

筋肉量が減ってくれば、エネルギーの消費量も減るので食事量も減らす必要があるが、筋肉の消耗に繋がる過度な低体重は避ける。Remudy 登録患者情報によれば低体重の患者が多い。

- 寝たきりを避ける

疾患の進行に伴い、疲れやすくなったり、移乗に人手がかかったりするが、寝たきりにならないようにする。重力の負荷により骨や筋肉を維持している面もあり、歩行困難になっても一定時間座位の姿勢を維持するようにする。

- 体力維持を心がける

本疾患の患者では筋肉の障害に選択性があり、障害を受けていない筋も多く残っているため、それらをどう維持するか、リハビリ専門職種と相談をしながら、体力維持に努める。

- 筋肉に必要以上の負荷をかけない

リハビリ専門職種の指導を受けたうえで、維持的なリハビリを行う。

- ストレッチをして日常生活動作を維持する

筋力低下に伴い、関節を動かさなくなると簡単に硬くなり、日常生活動作に支障を来す。同じような姿勢で疲れやすくなったり、立ちづらくなったりする。うまく介助が受けられなかったり、ベッドや車いすへの移乗が大変になったりする。手首・指先・肩甲骨周囲・足の付け根・膝裏の筋肉は硬くなりやすいとされる。

そのため、筋力が低下した筋がついている関節をしっかりストレッチする必要がある。自分で行う場合と誰かにやってもらう場合があるが、「痛過ぎず、気持ちよいと思えるくらいの強さ」で行う。また、筋肉は急に引っ張ると縮む習性があるため、ゆっくり伸ばすようにする。

- むくみ対策

足の筋力が低下すると、筋のポンプ作用（筋の収縮を繰り返すことで静脈血を上に押し上げて、心臓に戻す作用）が低下し、むくみやすくなる。ストレッチをする、寝るときに足を上げる、車いすに座っているときにしっかり足をつけるといった環境設定や、足首や足指、ふくらはぎなどのマッサージ、弾性ストッキングの着用も効果がある。

また、栄養と食事については、以下のようなことが言われている。

- 栄養摂取量

エネルギーの摂取量は、やせも肥満も過度でなく、成人病を予防するように調整する。成人では体重の増減により摂取量を見直す。

- 分枝アミノ酸（BCAA）を含めたタンパク質の摂取

BCAA は筋肉の合成や代謝に深くかかわる。BCAA が多く含まれる食品は、魚、肉、豆、乳製品、穀類（ご飯、パン）など。

- 糖分（炭水化物）の過剰摂取をしない

糖分は、筋肉が少ない場合はあまり利用されないので、過剰摂取は糖尿病のリスクを増す。

- 鉄、カリウムの摂取を心がける

鉄やカリウムは筋肉に貯蔵されるので、低下しやすい。

- 便秘のコントロール

運動量が減ると便秘になりやすくなるが、栄養吸収や消化管運動の点からも1日1回便通があることが望ましい。ビフィズス菌類、食物繊維、オリゴ糖が簡単に摂れる市販の飲食物やサプリメントの摂取が進められる。改善しない場合は薬剤の服用も考慮する。

- 誤嚥性肺炎の予防

気道に食物が入っても咳により出せるように、咳のピークフロー（cough peak flow=CPF、十分に息を吸い込んでから、咳をした際の息の流量）を年1回は測定し、徒手や機械による咳介助を習得する。

- 食べ方を工夫する

筋力低下に伴い食事に支障を来し、食べる量が減り体重減少につながる。体調に合わせ一部からでも食事介助に変更する。また、腕を動かしやすいように道具を工夫する、口までの距離を短くするために机の高さを調整する、補装具（上肢装具）を利用し、軽い力で腕を動かすなど工夫する。

なお、杖、装具、車いす、特殊寝台・マットレス、スライディングシート・移乗ボード、リフト、排泄関連機器、自助具などの福祉機器の有効活用については、給付などの助成制度に関しても事前に情報収集し、相談することも肝心で、医師やソーシャルワーカー、理学療法士や作業療法士、福祉用具プランナーなどの有資格者に、疾患の特性や障害や生活の状況などを包括的に相談したうえで、行政に相談することを推奨している。

2.5.6.2 ベネフィット

これまで国内外でGNEミオパチーの治療薬として製造販売承認を受けた薬剤はない。本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内有効性確認試験において筋力計で測定した上肢筋力合計点数（握力及び肩外転筋・肘屈筋・肘伸筋の筋力の合計）が1日6 gのSA-ERにて48週間にわたり維持された。また、この作用はGNEM機能活動尺度などの症状評価、患者からの聞き取りをもとに記録された症状の変化においておおむね裏付けられた。以上を含む国内外の臨床試験より、本剤には、一度失われた筋量、筋力の顕著な回復作用を認めるとまでは言えないが、疾患の進行を抑制する作用が期待できると判断した。

本剤の有効性を示す解析として、外国第Ⅱ相試験及びその延長試験における1日6 g投与と12 g投与による上下肢筋力合計点数の推移の違い（図 2.5.4-8）に加え、2.5.4.7に有効性の考察として、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内有効性確認試験の有効性並びに両試験のSA-ER群と外国自然経過観察試験の上肢筋力合計点数変化量の比較等について考察を加えた。申請者は、これらの評価情報を勘案すると本剤の有効性が期待できると考え、本疾患の患者の利益に資すると考えた。

国内外の治験の対象被験者の多くが、筋肉のより多く残存する患者「6分間歩行試験で200 m以上歩行可能」であり、国内有効性確認試験でも、それまでの国内外の二重盲検比較対照試験の解析で有効性をより認めると考えた「GNEミオパチー機能活動尺度の上肢部分の点数が24点以上」の軽症患者を対象に実施した。疾患の進行した患者として外国重症歩行障害対象試験が実施され、安全性を中心に評価されたが、安全性には特に問題のないことが示唆された。重症患者に

おいても特に大腿四頭筋や心筋、呼吸筋など体幹の筋肉は残存しているため有効性が期待できると考えられた。

2.5.6.3 リスク

国内外の臨床試験では、6 g/日を 48 週以上投与した例は 153 例、5 年以上も 9 例あり、有害事象などで薬剤投与が一時中断されたものもあるが、ほとんどが継続投与されている。多くの有害事象は軽度あるいは中等度であり、重篤あるいは重要な有害事象の報告例はあるが、因果関係は否定的なものがほとんどであり、総じて安全な薬剤であると考える。

錠剤が大きく、特に嚥下に困難を伴う患者において服用しにくい可能性がある。しかし、臨床試験では服薬コンプライアンスは良好であった。本疾患は深刻なものであり、また治療薬がない現状を踏まえると、多少の有害事象があっても、患者は服用を優先すると考えられた。

安全性について、死亡例はなかった。

その他の重篤な有害事象が計 13 例、その他の重要な有害事象が計 4 例に発現したが、関連の可能性ありと判定されたのは「急性胃炎」及び「胎児死亡」の 2 例であった。前者は、重症度が中等度で PPI 投与により緩解し、治験薬は一時中断されたが再開し、治験終了後延長試験に移行した。後者は、担当医師により、本剤服用は当初の 2 週間のみで、また妊娠 13 週までは胎児発育良好であったため、関連性は低いと考えるが、因果関係は完全には否定できないとされた。このように妊娠時投与の安全性は明らかでない。

有害事象による中止例は外国試験のみで認め、計 4 例であった。外国第Ⅱ相試験及び外国安全性有効性検討延長試験の肝機能検査異常の各 1 例、外国重症歩行障害対象試験の嚥下障害（嚥下困難-断続的）、口腔咽頭痛、異物誤嚥（治験薬服用時の水の誤嚥）の 3 件の有害事象（いずれも中等度、関連あり）を認めた 1 例、外国安全性有効性検討延長試験の急性胆嚢炎（投与開始 4.95 年後に発現、胆石によるもので本剤と関連なし）の 1 例であった。

国内試験では中止例は計 2 例であったが、有害事象による中止例はなかった。中止例は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験開始後に妊娠が判明したため 2 週間で服用を中止、その後、胎児死亡となった 1 例と国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験で原疾患が進行し、遠地からの来院が困難となり、被験者からの申し入れにより、72 週間投与のところを 65 週間で中止した 1 例とであった。

国内試験では全体として SA-ER 群でプラセボ群より有害事象の発現頻度が高かった。発現例数が少ないが、感染症および寄生虫症（ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ、外耳炎、ウイルス性上気道感染）、神経系障害（頭痛）、胃腸障害（口角口唇炎）、筋骨格系および結合組織障害（四肢痛、関節痛）、傷害、中毒および処置合併症（擦過傷）の発現頻度が高かった。胃腸障害は SA-ER 群で特に多く発現してはいなかった。

外国試験でも、SA-ER 群でプラセボ群より有害事象の発現頻度が高かった。外国第Ⅱ相試験では胃腸障害（下痢、腹痛）が SA-ER 群に比較的多く認められた。外国第Ⅲ相試験では、SA-ER 群に比較的多く認められた有害事象は胃腸障害（上腹部痛、下痢、悪心）、筋骨格系および結合組織障害（関節痛、筋肉痛、筋力低下）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（上気道感染）であった。また、非盲検試験の外国第Ⅱ相延長試験より、本剤の投与量増加に伴い、胃腸障害（下痢、消化不良、鼓腸）及び挫傷の発現率が増加した。

本剤は生体にも存在する物質であり、安全性は高いと考えるが、長期にわたり投与するため、有効性を実感できない場合は漫然と投与を継続することのないようにする必要があると考えられた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤は遠位型ミオパチー患者会及びNCNPからの開発要請を受け、公的助成を仰ぎながら、アカデミアと共同で開発を進めてきた。国内外の試験より、本剤には、一度失われた筋量、筋力の顕著な回復作用を認めるとまでは言えないが、重症患者を含め疾患の進行を抑制する作用が期待でき、GNEミオパチーに対して治療手段を提供する初めての医薬品になると判断した。外国第Ⅲ相試験では有効性が確認できず、協業企業は外国での開発を中止したが、日本人患者での国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では有効性を認め、遠位型ミオパチー患者会からは、是非薬にして欲しいとの強い要望を受けた。規制当局との[redacted]にて助言を受けた試験計画にて追加臨床試験を実施し、再度日本人患者に対する有効性を認め、安全性に問題のないことが確認できたので、製造販売承認申請をすることとなった。

上述した有効性の解析より、確実に悪化の一途をたどる本疾患の進行を抑制する作用が本剤には期待できると判断した。有害事象の多くは軽度あるいは中等度であり、許容可能と考えられた。本剤との因果関係は否定的なものが多いが、重篤な、あるいは重要な有害事象の発現を認めることがあるので、専門医のもとで十分な観察を行いながら治療を行う必要があると考えられた。また本剤の臨床試験における使用実績は限られていることから、市販後の安全性情報の蓄積が必要と考える。

以上より、本剤の忍容性は高く、GNEミオパチーに対する治療薬のない現状、及び本剤によるGNEミオパチーの進行抑制効果が期待できることから、本剤のベネフィットはリスクを上回ると考えられた。

2.5.7 参考文献

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

2) Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., editors. Essentials of Glycobiology. 2nd edition. Chapter 14 Sialic acids Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1920/

3) Chen X, Varki A. Advances in the biology and chemistry of sialic acids. ACS Chem Biol. 2010 Feb 19;5(2):163-76.

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

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

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

7) Nishino I, Noguchi S, Murayama K, Driss A, Sugie K, Oya Y, Nagata T, Chida K, Takahashi T, Takusa Y, Ohi T, Nishimiya J, Sunohara N, Ciafaloni E, Kawai M, Aoki M, Nonaka I. Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. Neurology 2002;59:1689-1693.

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

9) Arai A, Tanaka K, Ikeuchi T, Igarashi S, Kobayashi H, Asaka T, Date H, Saito M, Tanaka H, Kawasaki S, Uyama E, Mizusawa H, Fukuhara N, Tsuji S. A novel mutation in the GNE gene and a linkage disequilibrium in Japanese pedigrees. Ann Neurol. 2002 Oct;52(4):516-9.

10) Schwarzkopf M, Knobeloch KP, Rohde E, Hinderlich S, Wiechens N, Lucka L, Horak I, Reutter W, Horstkorte R. Sialylation is essential for early development in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Apr 16;99(8):5267-70.

11) Mori-Yoshimura M, Monma K, Suzuki N, Aoki M, Kumamoto T, Tanaka K, Tomimitsu H, Nakano S, Sonoo M, Shimizu J, Sugie K, Nakamura H, Oya Y, Hayashi YK, Malicdan MC, Noguchi S, Murata M, Nishino I. Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations. J Neurol Sci. 2012 Jul 15;318(1-2):100-5.

12) Nishino I, Noguchi S. [Sialic Acid supplementation therapy for distal myopathy with rimmed vacuoles]. Brain Nerve. 2012 Mar;64(3):255-61.

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

14) Nonaka I, Sunohara N, Satoyoshi E, Terasawa K, Yonemoto K. Autosomal recessive distal muscular dystrophy: a comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation. Ann Neurol. 1985 Jan;17(1):51-9.

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

16) Mori-Yoshimura M, Oya Y, Yajima H, Yonemoto N, Kobayashi Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M. GNE myopathy: a prospective natural history study of disease progression. Neuromuscul Disord. 2014 May;24(5):380-6.

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

18) Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, Nakamura H, Murata M, Takeda S, Nishino I, Kimura E. Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. Orphanet J Rare Dis. 2014 Oct 11;9:150.

19) Sunohara N, Nonaka I, Kamei N, Satoyoshi E. Distal myopathy with rimmed vacuole formation. A follow-up study. Brain. 1989 Feb;112 (Pt 1):65-83.

20) Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M. Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles). Neuromuscul Disord. 2013 Jan;23(1):84-8.

21) Mori-Yoshimura M, Nishino I. [Sialic Acid Replacement Therapy for Distal Myopathy with Rimmed Vacuoles]. Brain Nerve. 2015 Sep;67(9):1115-23.

22) Chai Y, Bertorini TE, McGrew FA. Hereditary inclusion-body myopathy associated with cardiomyopathy: report of two siblings. Muscle Nerve. 2011 Jan;43(1):133-6.

23) Nishino I. [Eludication of pathomechanism of and development of therapy for autophagic vacuolar myopathies]. Rinsho Shinkeigaku. 2010 Jan;50(1):1-6.

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

25) Nishino I. [ABC in muscle pathology]. Rinsho Shinkeigaku. 2011 Sep;51(9):669-76.

26) Askanas V, Engel WK, Bilak M, Alvarez RB, Selkoe DJ. Twisted tubulofilaments of inclusion body myositis muscle resemble paired helical filaments of Alzheimer brain and contain hyperphosphorylated tau. Am J Pathol. 1994 Jan;144(1):177-87.

27) Murakami N, Ihara Y, Nonaka I. Muscle fiber degeneration in distal myopathy with rimmed vacuole formation. Acta Neuropathol. 1995;89(1):29-34.

28) Mitrani-Rosenbaum S, Argov Z, Blumenfeld A, Seidman CE, Seidman JG. Hereditary inclusion body myopathy maps to chromosome 9p1-q1. Hum Mol Genet. 1996 Jan;5(1):159-163.

29) Hinderlich S, Stäsche R, Zeitler R, Reutter W. A bifunctional enzyme catalyzes the first two steps in N-acetylneuraminic acid biosynthesis of rat liver. Purification and characterization of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase. J Biol Chem. 1997 Sep 26;272(39):24313-8.

30) Stäsche R, Hinderlich S, Weise C, Effertz K, Lucka L, Moormann P, Reutter W. A bifunctional enzyme catalyzes the first two steps in N-acetylneuraminic acid biosynthesis of rat liver. Molecular cloning and functional expression of UDP-N-acetyl-glucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase. J Biol Chem. 1997 Sep 26;272(39):24319-24.

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

32) Huizing M, Rakocevic G, Sparks SE, Mamali I, Shatunov A, Goldfarb L, Krasnewich D, Gahl WA, Dalakas MC. Hypoglycosylation of alpha-dystroglycan in patients with hereditary IBM due to GNE mutations. Mol Genet Metab. 2004 Mar;81(3):196-202.

33) Tajima Y, Uyama E, Go S, Sato C, Tao N, Kotani M, Hino H, Suzuki A, Sanai Y, Kitajima K, Sakuraba H. Distal myopathy with rimmed vacuoles: impaired O-glycan formation in muscular glycoproteins. Am J Pathol. 2005 Apr;166(4):1121-30.

34) Ricci E, Broccolini A, Gidaro T, Morosetti R, Gliubizzi C, Frusciante R, Di Lella GM, Tonali PA, Mirabella M. NCAM is hyposialylated in hereditary inclusion body myopathy due to GNE mutations. Neurology 2006;66:755-758.

35) Broccolini A, Gidaro T, De Cristofaro R, Morosetti R, Gliubizzi C, Ricci E, Tonali PA, Mirabella M. Hyposialylation of neprilysin possibly affects its expression and enzymatic activity in hereditary inclusion-body myopathy muscle. J Neurochem. 2008 May;105(3):971-81.

36) Paccalet T, Coulombe Z, Tremblay JP. Ganglioside GM3 levels are altered in a mouse model of HIBM: GM3 as a cellular marker of the disease. PLoS One. 2010 Apr 7;5(4):e10055.

37) Nishino I, Carrillo-Carrasco N, Argov Z. GNE myopathy: current update and future therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Apr;86(4):385-92.

38) Cho A, Christine M, Malicdan V, Miyakawa M, Nonaka I, Nishino I, Noguchi S. Sialic acid deficiency is associated with oxidative stress leading to muscle atrophy and weakness in GNE myopathy. Hum Mol Genet. 2017 Aug 15;26(16):3081-3093.

39) Argov Z, Eisenberg I, Grabov-Nardini G, Sadeh M, Wirguin I, Soffer D, Mitrani-Rosenbaum S. Hereditary inclusion body myopathy: the Middle Eastern genetic cluster. Neurology. 2003 May 13;60(9):1519-23.

40) Pogoryelova O, Cammish P, Mansbach H, Argov Z, Nishino I, Skrinar A, Chan Y, Nafissi S, Shamshiri H, Kakkis E, Lochmüller H. Phenotypic stratification and genotype-phenotype correlation in a heterogeneous, international cohort of GNE myopathy patients: First report from the GNE myopathy Disease Monitoring Program, registry portion. Neuromuscul Disord. 2018 Feb;28(2):158-168.

41) Pogoryelova O, Wilson IJ, Mansbach H, Argov Z, Nishino I, Lochmüller H. GNE genotype explains 20% of phenotypic variability in GNE myopathy. Neurol Genet. 2019 Feb 1;5(1):e308.

42) Hinderlich S, Weidemann W, Yardeni T, Horstkorte R, Huizing M. UDP-GlcNAc 2-Epimerase/ManNAc Kinase (GNE): A Master Regulator of Sialic Acid Synthesis. Top Curr Chem. 2015; 366:97-137.

43) Seppala R, Lehto VP, Gahl WA. Mutations in the human UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase gene define the disease sialuria and the allosteric site of the enzyme. Am J Hum Genet. 1999 Jun;64(6):1563-9.

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

45) Carrillo N, Malicdan MC, Huizing M. GNE Myopathy: Etiology, Diagnosis, and Therapeutic Challenges. Neurotherapeutics. 2018 Oct;15(4):900-914.

46) Lucka L, Krause M, Danker K, Reutter W, Horstkorte R. Primary structure and expression analysis of human UDP-N-acetyl-glucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase, the bifunctional enzyme in neuraminic acid biosynthesis. FEBS Lett. 1999 Jul 9;454(3):341-4.

47) Effertz K, Hinderlich S, Reutter W. Selective loss of either the epimerase or kinase activity of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase due to site-directed mutagenesis based on sequence alignments. J Biol Chem 1999; 274:28771-28778.

48) Ghaderi D, Strauss HM, Reinke S, Cirak S, Reutter W, Lucka L, Hinderlich S. Evidence for dynamic interplay of different oligomeric states of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase by biophysical methods. J Mol Biol. 2007 Jun 8;369(3):746-58. Epub 2007 Mar 21.

49) 西野一三、他　遠位型ミオパチー各病型の本邦患者数の推計と DMRV 遺伝子診断　厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）平成 21 年度 分担研究報告書

50) 西野一三、吉岡和香子　縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーとは　遠位型ミオパチーガイドブック　2018:11 - 13. https://npopadm.com/guidebook/

51) 神経・筋疾患登録システム Remudy http://www.remudy.jp/regist_entry/

52) Huizing M, Krasnewich DM. Hereditary inclusion body myopathy: a decade of progress. Biochim Biophys Acta. 2009 Sep;1792(9):881-7. Epub 2009 Jul 24. Review.

53) Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z, Roush K, Bird L, Lowes LP, Alfano L, Gomez

AM, Lewis S, Kota J, Malik V, Shontz K, Walker CM, Flanigan KM, Corridore M, Kean JR, Allen HD, Shilling C, Melia KR, Sazani P, Saoud JB, Kaye EM; Eteplirsen Study Group.. Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol. 2013 Nov;74(5):637-47.

54) Suzuki N, Kato M, Warita H, Izumi R, Tateyama M, Kuroda H, Asada R, Suzuki A, Yamaguchi T, Nishino I and Aoki M. Phase I Clinical Trial Results of Aceneuramic Acid for GNE Myopathy in Japan. Translational Medicine Communications 2018; 3(7).

55) Zohar Argov, Yoseph Caraco, Heather Lau, Alan Pestronk, Perry B. Shieh, Alison Skrinar, Tony Koutsoukos, Ruhi Ahmed, Julia Martinisi and Emil Kakkis. Aceneuramic Acid Extended Release Administration Maintains Upper Limb Muscle Strength in a 48-week Study of Subjects with GNE Myopathy: Results from a Phase 2, Randomized, Controlled Study. J Neuromuscular Diseases 3 (2016) 49-66

56) Lochmüller H, Behin A, Caraco Y, Lau H, Mirabella M, Tournev I, Tarnopolsky M, Pogoryelova O, Woods C, Lai A, Shah J, Koutsoukos T, Skrinar A, Mansbach H, Kakkis E, Mozaffar T. A phase 3 randomized study evaluating sialic acid extended-release for GNE myopathy. Neurology. 2019 Apr 30;92(18):e2109-e2117.

57) Angata T, Varki A. Chemical diversity in the sialic acids and related alpha-keto acids: an evolutionary perspective. Chem Rev. 2002 Feb;102(2):439-69. Review.

58) Varki A. Sialic acids in human health and disease. Trends Mol Med. 2008 Aug;14(8):351-60.

59) Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., editors. Essentials of Glycobiology. 2nd edition. Chapter 8 N-Glycans Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1917/

60) Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., editors. Essentials of Glycobiology. 2nd edition. Chapter 9 O-GalNAc Glycans Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1896/

61) Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. Physiol Rev. 2006 Jan;86(1):245-78.

62) Yu RK, Tsai YT, Ariga T, Yanagisawa M. Structures, biosynthesis, and functions of gangliosides--an overview. J Oleo Sci. 2011;60(10):537-44.

63) Groux-Degroote S, Guérardel Y, Julien S, Delannoy P. Gangliosides in breast cancer: new perspectives. Biochemistry (Mosc). 2015 Jul;80(7):808-19.

64) Schwarzkopf M, Knobeloch KP, Rohde E, Hinderlich S, Wiechens N, Lucka L, Horak I, Reutter W, Horstkorte R. Sialylation is essential for early development in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Apr 16;99(8):5267-70.

65) Schnaar RL, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. Physiol Rev. 2014 Apr;94(2):461-518.

66) Johnson CP, Fujimoto I, Rutishauser U, Leckband DE. Direct evidence that neural cell adhesion molecule (NCAM) polysialylation increases intermembrane repulsion and abrogates adhesion. J Biol Chem. 2005 Jan 7;280(1):137-45. Epub 2004 Oct 25. Erratum in: J Biol Chem. 2005 Jun 17;280(24):23424.

67) Born GV, Palinski W. Unusually high concentrations of sialic acids on the surface of vascular endothelia. Br J Exp Pathol. 1985 Oct;66(5):543-9.

68) Weigel PH, Yik JH. Glycans as endocytosis signals: the cases of the asialoglycoprotein and hyaluronan/chondroitin sulfate receptors. Biochim. Biophys. Acta 2002;1572:341-363.

69) Raju TS, et al. Glycoengineering of therapeutic glycoproteins: In vitro galactosylation and sialylation of glycoproteins with terminal N-acetylglucosamine and galactose residues. Biochemistry 2001;40:8868-8876.

70) Gamblin SJ, Skehel JJ. Influenza hemagglutinin and neuraminidase membrane glycoproteins. J Biol Chem. 2010 Sep 10;285(37):28403-9.

71) Kannagi R, Izawa M, Koike T, Miyazaki K, Kimura N. Carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer metastasis and angiogenesis. Cancer Sci. 2004 May;95(5):377-84.

72) Ugorski M, Laskowska A. Sialyl Lewis(a): a tumor-associated carbohydrate antigen involved in adhesion and metastatic potential of cancer cells. Acta Biochim Pol. 2002;49(2):303-11.

73) Irie A, Koyama S, Kozutsumi Y, Kawasaki T, Suzuki A. The molecular basis for the absence of N-glycolylneuraminic acid in humans. J Biol Chem. 1998 Jun 19;273(25):15866-71.

74) Samraj AN, Pearce OM, Läubli H, Crittenden AN, Bergfeld AK, Banda K, Gregg CJ,