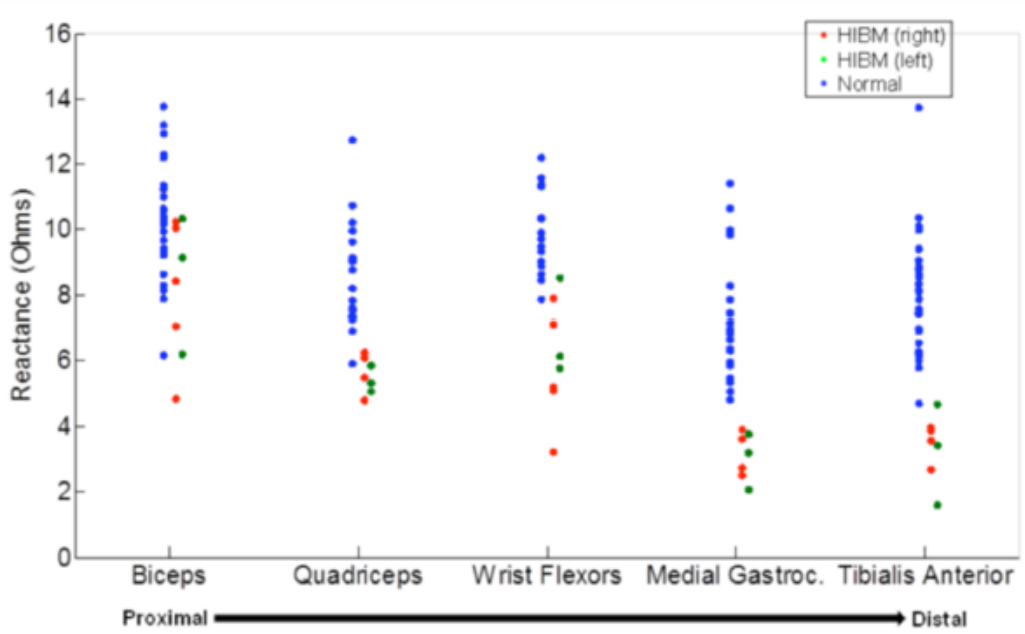



図 2.7.2.5-8 GNE ミオパチー患者及び健康成人 50kHz での抵抗の比較

筋肉ごとの標準化した抵抗値を検討した。3 例について左右差を比較したが、左右差は標準偏差の 0.5 未満であった（図 2.7.2.5-9）。

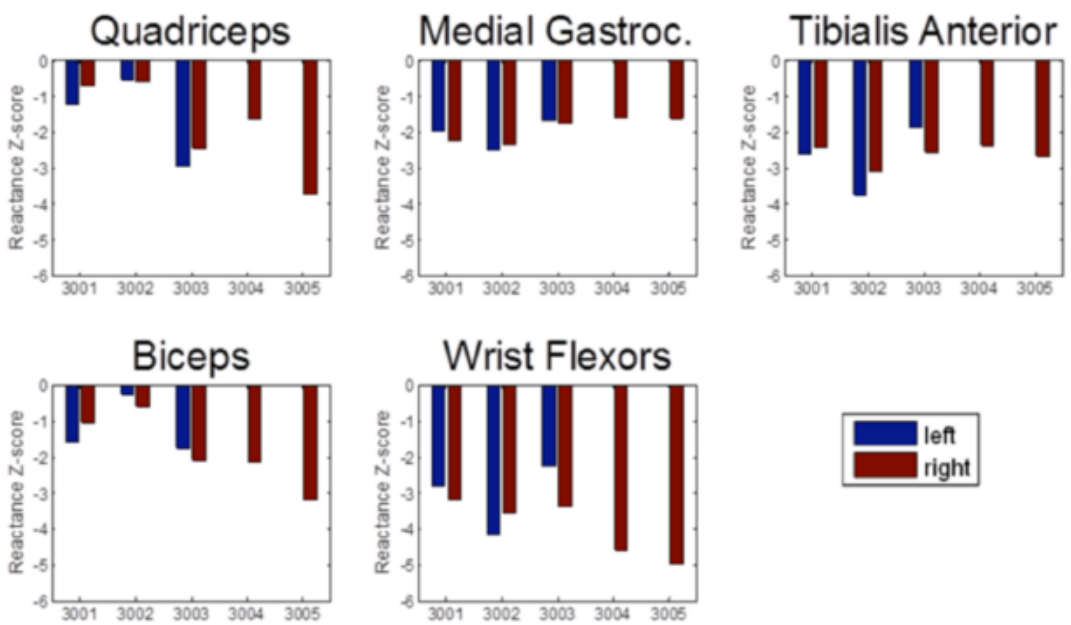



図 2.7.2.5-9 筋肉ごとの 50kHz での抵抗値に対する Z-スコア

Z-スコアは実測値から標準化したデータの平均値を差し引き、それを標準化したデータの標準偏差で割った値。

以上より、以下結論を得た。

- 電気抵抗筋電図は時間もかからず、安定した評価法である。
- 近位筋も遠位筋も再現性が高かった。

- いろいろな患者で臨床的に最も障害を受けている筋肉である遠位筋を上下肢とも正確に特定できる。
- 比較的障害の少ない近位筋もZ-スコアにより評価することができる。

## 2.7.2.6 付録

1) 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).

2) 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.

3) Oetke C, Hinderlich S, Brossmer R, Reutter W, Pawlita M, Keppler OT. Evidence for efficient uptake and incorporation of sialic acid by eukaryotic cells. Eur J Biochem. 2001 Aug;268(16):4553-61.

4) Sisto SA, Dyson-Hudson T. Dynamometry testing in spinal cord injury. J Rehabil Res Dev. 2007;44(1):123-36. Review.

5) Bohannon RW. Reference values for extremity muscle strength obtained by hand-held dynamometry from adults aged 20 to 79 years. Arch Phys Med Rehabil 1997;78:26-32.

6) The National Isometric Muscle Strength (NIMS) Database Consortium. Muscular weakness assessment: use of normal isometric strength data. Arch Phys Med Rehabil 1996; 77:1251-1255.

7) 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. [Review.]

8) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. Jul 1 2002;166(1):111-117.

9) Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. J Cardiopulm Rehabil 2001;21(2):87-93.

10) Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. Age and Ageing 1997;26:15-19.

11) Agarwal S, Kiely PDW. Two simple, reliable and valid tests of proximal muscle function and their application to the management of idiopathic inflammatory myositis. Rheumatology 2006;45:874-879.

12) Ozalevli S, Ozden A, Itil O, Akkoclu A. Comparison of the Sit-to-Stand Test with 6 min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2007 Feb;101(2):286-93. Epub 2006 Jun 27.

13) Hankinson JL, JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:179-87.

14) Vincent KA, Carr AJ, Walburn J, Scott DL, Rose MR. Construction and validation of a quality of life questionnaire for neuromuscular disease (INQoL). Neurology. 2007 Mar 27;68(13):1051-7.

15) Lue YJ, Su CY, Yang RC, Su WL, Lin RF, Chen SS. Development and validation of a muscular dystrophy-specific functional rating scale. Clinical Rehabilitation 2006;20:804-817.

# 目次

略語・略号一覧 ..... 3
2.7.3 臨床的有効性 ..... 5
2.7.3.1 背景及び概観 ..... 5
2.7.3.1.1 有効性評価のために実施された比較対照試験のデザイン及び評価項目 ..... 6
2.7.3.1.2 国内臨床試験のデザイン ..... 12
2.7.3.1.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 ..... 12
2.7.3.1.2.2 国内有効性確認試験 ..... 13
2.7.3.1.3 外国臨床試験のデザイン ..... 15
2.7.3.1.3.1 外国第Ⅱ相試験 ..... 15
2.7.3.1.3.2 外国第Ⅲ相試験 ..... 16
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ..... 18
2.7.3.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 ..... 19
2.7.3.2.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験 ..... 24
2.7.3.2.3 国内有効性確認試験 ..... 26
2.7.3.2.3.1 被験者背景 ..... 26
2.7.3.2.3.2 有効性 ..... 27
2.7.3.2.3.2.1 主要評価項目 ..... 27
2.7.3.2.3.2.2 副次評価項目 ..... 28
2.7.3.2.3.3 血清中アセノイラミン酸濃度 ..... 31
2.7.3.2.4 外国第Ⅱ相試験 ..... 32
2.7.3.2.5 外国第Ⅲ相試験 ..... 35
2.7.3.2.6 外国第Ⅱ相延長試験 ..... 35
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 38
2.7.3.3.1 試験対象集団 ..... 38
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 44
2.7.3.3.2.1 上肢筋力合計点数 ..... 44
2.7.3.3.2.2 負荷上腕挙げ試験、坐位立位変換試験、階段昇り試験 ..... 49
2.7.3.3.2.3 下肢筋力合計点数 ..... 50
2.7.3.3.2.4 膝伸筋の筋力 ..... 52
2.7.3.3.2.5 6分間歩行試験（6MWT）、歩行速度試験 ..... 52
2.7.3.3.2.6 GNEミオパチー機能活動尺度（GNEM-FAS） ..... 54
2.7.3.3.2.7 神経筋疾患患者のQOLアンケート(INQoL) ..... 55
2.7.3.3.2.8 クレアチンキナーゼ（CK） ..... 56
2.7.3.3.3 本剤の有効性についての考察 ..... 57
2.7.3.3.3.1 国内外のプラセボ対照二重盲検試験の有効性について ..... 57
2.7.3.3.3.2 自然経過との比較について ..... 70
2.7.3.3.3.3 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 ..... 70
2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較 ..... 77
2.7.3.3.4.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内有効性確認試験 ..... 77
2.7.3.3.4.1.1 全体の有効性 ..... 77

2.7.3.3.4.1.2 部分集団での有効性（上肢筋力合計点数） ..... 79
2.7.3.3.4.1.3 部分集団での有効性（GNEM-FAS） ..... 84
2.7.3.3.4.2 外国第Ⅱ相試験（UX001-CL201） ..... 93
2.7.3.3.4.3 GNE ミオパチー機能活動尺度の上肢部分の点数及び罹病期間による有効性..... 93
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 95
2.7.3.4.1 非臨床試験での有効量の検討 ..... 95
2.7.3.4.2 臨床試験での用法・用量の検討 ..... 95
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 ..... 103
2.7.3.6 参考文献 ..... 106

## 略語・略号一覧

| 略語･略号 | 内容 |
|---|---|
| 0/3 g/day、0/3 g/日、0/3 | 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/day、0/6 g/日、0/6 | プラセボ 24 週投与後 6 g/日 24 週投与（外国第Ⅱ相試験） |
| 2MWT | 2 分間歩行試験（2 Minute Walk Test） |
| 3/3 g/day、3/3 g/日、3/3 | 3 g/日 48 週投与（外国第Ⅱ相試験） |
| 6/6 g/day、6/6 g/日、6/6 | 6 g/日 48 週投与（外国第Ⅱ相試験） |
| 6MWT | 6 分間歩行試験（6 minutes walking test） |
| AE | 有害事象（adverse event） |
| AFO | 短下肢装具（ankle-foot orthosis） |
| ALT | アラニンアミノ基転移酵素（alanine aminotransferase） |
| AST | アスパラギン酸アミノ基転移酵素(aspartate aminotransferase) |
| ATS | 米国胸部疾患学会（The American Thoracic Society） |
| Abd | 外転筋（abductor） |
| Ad | 内転筋（adductor） |
| CGI | 臨床全般印象度（Clinical Global Impression） |
| CK | クレアチンキナーゼ（creatine kinase） |
| CT | コンピュータ断層撮影（Computed Tomography） |
| DMRV | 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（distal myopathy with rimmed vacuoles） |
| EDC | 電子的データ収集（electronic data capture） |
| EIM | 筋電図描画法(Electrical Impedance Myography) |
| ERS | 欧州呼吸器学会（European Respiratory Society） |
| Elb | 肘（elbow） |
| Ext | 伸筋（extensor） |
| Flx | 屈筋（flexor） |
| GEE | 一般化推定方程式（generalized estimating equation） |
| γ-GTP、GGT | ガンマグルタミントランスペプチターゼ（gammaglutamyl transpeptidase） |
| GNE | UDP-acetylglucosamine 2-epimerase |
| GNE/MNK | UDP-acetylglucosamine 2-epimerase/acetylmannosamine kinase |
| GNEM | GNE ミオパチー（GNE myopathy） |
| GNEM-DMP | GNE ミオパチー疾患モニタリングプログラム（GNE-Myopathy Disease Monitoring Program） |
| GNEM-FAS | GNEM 機能活動尺度（GNEM Functional Activities Scale） |
| HHD | 筋力計（Hand held dynamometer） |
| IBMFRS | 封入体筋炎機能評価尺度（Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale） |
| INQoL | 神経筋疾患患者の QOL アンケート(Individual Neuromuscular Quality of Life questionnaire) |
| IVIG | 静注免疫グロブリン製剤（intravenous immune globulin） |
| LEC | 下肢合計（lower extremity composite） |
| MMT | 徒手筋力検査（Manual Muscle Test） |
| MRI | 核磁気共鳴画像法(Magnetic resonance imaging) |
| MVIC | 最大随意等尺性収縮（Maximal Voluntary Isometric Contraction） |
| ManNAc | *N*-アセチル-D-マンノサミン（*N*-acetyl-D-mannosamine） |
| NCAM | 神経細胞接着分子（Neural cell adhesion molecule） |
| 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） |
| PMDA | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) |
| 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、シアル酸徐放錠、*N*-アセチルノイラミン酸徐放錠、アセノイラミン酸徐放錠 |
| SA-IR | シアル酸即放（sialic acid immediate release）、*N*-アセチルノイラミン酸即放、アセノイラミン酸即放 |
| SAE | 重篤有害事象（serious adverse event） |
| SF-36 | 短形式健康調査-36（Short Form Health Survey-36） |
| Shldr | 肩（shoulder） |
| UDP | ウリジン二リン酸（Uridine diphosphate） |
| UEC | 上肢合計（upper extremity composite） |
| hIBM | 遺伝性封入体ミオパチー（hereditary inclusion body myopathy） |
| 統合した治療群 | 外国第Ⅱ相試験においてプラセボ 24 週投与後 3 g/日 24 週投与例と 3 g/日 48 週投与例を合わせた群及びプラセボ 24 週投与後 6 g/日 24 週投与例と 6 g/日 48 週投与例を合わせた群 |

## 2.7.3 臨床的有効性

### 2.7.3.1 背景及び概観

有効性を評価するために実施した比較対照試験は、国内では国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、国内有効性確認試験、外国では外国第Ⅱ相試験、外国第Ⅲ相試験である。表 2.7.3.1-1 にその概要を示した。

まず、シアル酸徐放錠（以下、「SA-ER 錠」）500 mgを使用した外国第Ⅱ相試験が実施された。外国第Ⅱ相試験は外国第Ⅰ相試験に基づき GNE ミオパチー患者を対象に、まず 1 日 6 g 分 3 投与を行う高用量群、1 日 3 g 分 3 投与を行う低用量群及びプラセボ群の 3 群比較二重盲検試験を 24 週間実施し、続く 24 週間ではプラセボ群を高用量群又は低用量群に無作為に切り替えて継続投与する延べ 48 週間の二重盲検試験である。主要評価項目は上肢筋力合計点数（握力及び肩外転筋、肘伸筋、肘屈筋の筋力の合計）であり、その後の国内外の臨床試験でも一貫して主要評価項目として採用した。外国第Ⅱ相試験では 1 日 6 g の有効性が示唆され、この結果を受けて、国内では同じ SA-ER 錠を使用した医師主導の国内第Ⅰ相試験（2）を実施した。

Ultragenyx 社では、さらに高用量で有効性が増強されないかを確認する必要があると判断し、外国第Ⅱ相試験を終了した患者に非盲検試験として SA-ER 錠 1 日 6 g 分 3 を平均 167.3 日投与（第Ⅰ期）後、新規患者 13 例を加え、1 日 6～12 g 投与（第Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期からなる）の外国第Ⅱ相延長試験（第Ⅰ～Ⅳ期合計で平均約 3.2 年、476～1317 日投与）を実施した。外国第Ⅱ相延長試験の第Ⅱ期は、SA-ER 錠 1 日 6 g に加え、SA-IR カプセル（アセノイラミン酸即放カプセル）1 日 6 g も使用し、分 4 ないし分 3 投与により 1 日 12 g を投与した。外国第Ⅱ相延長試験では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/日を至適用量と判断した。この結果を受け、[redacted]との[redacted]相談を経て、Ultragenyx 社では外国第Ⅲ相試験の用量として 1 日 6 g 分 3 投与を選択し、プラセボと比較する国際共同二重盲検試験として外国第Ⅲ相試験を実施することとなった。

一方、国内ではこの外国第Ⅲ相試験に参加するべく[redacted]、外国第Ⅲ相試験への参加を断念した。そのため、東北大学青木正志教授は外国第Ⅲ相試験と同様な試験計画の医師主導の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を計画し、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]）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日・＃P[redacted]）において PMDA の合意を得て、外国第Ⅲ相試験とは別個に試験を実施することとなった。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の予定例数は 20 例以上、実薬とプラセボの投与例数の比率は 4:1 とし、またスクリーニング時の 6 分間歩行試験（以下、「6MWT」）で 200 m 以上歩行可能例（外国第Ⅲ相試験の選択基準）を 15 例以上、かつできるだけ多く集積することとして実施した。

その後、まず外国第Ⅲ相試験結果が判明し、有効性が確認できなかったために Ultragenyx 社は 2017 年 8 月に開発中止を発表した。一方、国内では同年 11 月に国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の結果が判明し、有効性が示唆される結果であった。その後、医師主導の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験は延長試験に移行した。試験の実施と並行して東北大学とノーベルファーマ社では国内外の臨床試験成績を解析し有効性が示唆されていると考え、[redacted]相談した。結果、[redacted]

[redacted]を通じて試験計画の合意を得て、国内有効性確認試験を実施することとなった。国内有効性確認試験の対象は、GNE ミオパチー機能活動尺度（以下、「GNEM-FAS」）の上肢筋力合計点数が 24 点以上で罹病期間 5 年以上 15 年以下とした。国内外の比較対照試験の解析で、当該条件を有する患者で有効性がより評価できることが示唆されたことに基づいた。

表 2.7.3.1-1 有効性評価のために実施した国内外の比較対照試験の概要一覧

| 試験区分<br>治験実施計画書番号 | 試験報告書の添付場所 | 試験の目的（簡略記載） | 試験デザイン | 被験薬<br>投与方法 | 被験者数 | 投与期間 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験<br>シアル酸-3 | 5.3.5.1-1 | 有効性、安全性をプラセボ対照二重盲検試験により検討する。 | 多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 | SA-ER 6 g/日<br>プラセボ | 計 20<br>16<br>4 | 48 週 |
| 国内有効性確認試験<br>NPC-09-1 | 5.3.5.1-2 | 有効性、安全性をプラセボ対照二重盲検試験により検討する。 | 多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 | SA-ER 6 g/日<br>プラセボ | 計 14<br>10<br>4 | 48 週 |
| 外国第Ⅱ相試験<br>UX001-CL201 | 5.3.5.1-3 参 | ・ 筋力計により測定された筋力により治療効果を評価する。<br>・ 一連の身体機能測定による動作、筋力、機能により治療効果を評価する。<br>・ 患者からの報告による機能障害及び QOL により治療効果を評価する。 | 多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 | 0～24 週：<br>SA-ER 6 g/日<br>SA-ER 3 g/日<br>プラセボ<br>24～48 週：<br>SA-ER 6 g/日<br>SA-ER 3 g/日 | 計 47<br>15<br>18<br>14<br><br>24<br>23 | 48 週 |
| 外国第Ⅲ相試験<br>UX001-CL301 | 5.3.5.1-4 参 | 主要目的：<br>・ 筋力計により測定した上肢筋力合計点数（UEC 点数）より有効性を評価する。 | 多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 | SA-ER 6 g/日<br>プラセボ | 計 89<br>45<br>44 | 48 週 |

## 2.7.3.1.1 有効性評価のために実施された比較対照試験のデザイン及び評価項目

表 2.7.3.1-2 に有効性評価のために実施された比較対照試験のデザイン及び評価項目をまとめた。

表 2.7.3.1-2 有効性評価のために実施した比較対照試験のデザイン及び評価項目

| 試験区分<br>治験実施計画書番号 | 試験デザイン | 対象患者<br>全試験共通：GNE ミオパチー患者（GNE 遺伝子の変異を確認できているもの） | 主な評価項目 |
|---|---|---|---|
| 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験<br>シアル酸-3 | 多施設共同プラセボ対照二重盲検試験 | 年齢 20～50 歳<br>6 分間歩行試験の歩行距離 200 m 以上を 15 例以上 | 主要：上肢筋力合計点数<br>副次：GNEM-FAS 動作部分の点数<br>GNEM-FAS 上肢部分の点数<br>下肢筋力合計点数<br>坐位立位変換試験<br>負荷上腕挙げ試験<br>膝伸筋の筋力<br>6 分間歩行試験の歩行距離 |
| 国内有効性確認試験<br>NPC-09-1 | 多施設共同プラセボ対照二重盲検試験 | 年齢 20～50 歳<br>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 | 主要：上肢筋力合計点数<br>副次：医師による総合判定<br>GNEM-FAS 上肢部分の点数<br>上肢筋力合計点数を構成する握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋の筋力膝伸筋の筋力<br>GNEM-FAS 動作部分の点数<br>GNEM-FAS 自己管理部分の点数<br>GNEM-FAS 総点数 |
| 外国第Ⅱ相試験<br>UX001-CL201 | 多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 | 年齢 18～65 歳<br>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%） | 主要：上肢筋力合計点数<br>副次：下肢筋力合計点数<br>上下肢筋力合計点数を構成する各筋群の筋力<br>膝伸筋の筋力<br>徒手筋力検査<br>6 分間/2 分間歩行試験の歩行距離、歩行速度<br>坐位立位変換試験<br>負荷上腕挙げ試験<br>階段昇り試験<br>GNEM-FAS 総点数<br>封入体ミオパチー機能評価尺度<br>神経筋疾患患者の QOL アンケート（INQoL）<br>筋生検（シアリル化、病理）<br>血清クレアチンキナーゼ（CK）濃度 |
| 外国第Ⅲ相試験<br>UX001-CL301 | 多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 | 年齢 18～55 歳<br>6 分間歩行試験の歩行距離が 200 m 以上 | 主要：上肢筋力合計点数<br>副次：GNEM-FAS 動作部分の点数<br>GNEM-FAS 上肢部分の点数<br>下肢筋力合計点数<br>坐位立位変換試験<br>負荷上腕挙げ試験<br>膝伸筋の筋力<br>6 分間歩行試験の歩行距離 |

国内外の比較対照試験の治験デザインは、いずれも多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。ただし、国内試験はいずれもプラセボ群の例数が SA-ER 群に比べ少なく、外国第Ⅱ相試験は 24 週～48 週では 24 週までのプラセボ群が 3 g/日又は 6 g/日に無作為に切り替え投与を継続した。投与量は外国第Ⅱ相試験のみで 3 g/日投与群が設けられた。試験期間はいずれも 48 週間であった。

対象患者は全試験とも GNE 遺伝子の変異を確認できている GNE ミオパチー患者で、試験により違いはあるが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、外国第Ⅱ相試験、外国第Ⅲ相試験は下肢筋力を基に選択し、国内有効性確認試験は上肢筋力を基に被験者を選択した。いずれの場合も筋力が比較的残っている患者を対象にした。

主要評価項目はいずれも上肢筋力合計点数（肩外転筋、肘伸筋、肘屈筋の筋力及び握力の合計）とした。副次評価項目は試験により若干の違いがあるが、全試験で採用された副次評価項目は、GNEM-FAS 上肢部分の点数、GNEM-FAS 動作部分の点数、膝伸筋の筋力であった。

以下に、個々についての説明と考察を加えた。

① 二重盲検試験を採用した理由

被験者に本剤を服用していることがわかることによる心理的な影響により評価にバイアスが生じないように、また対照群を設定しないことにより測定者による適切な筋力測定及び評価者による客観的な評価が困難にならないようにするため、二重盲検試験を採用した。

② 対照治療をプラセボとした理由

対象疾患の治療薬として国内外で製造販売承認を受けた医薬品がないことに基づいた。

③ 対象患者の選択について

非臨床試験及び外国第Ⅱ相試験の成績より、本剤の投与により有効性が期待できる GNE ミオパチー患者を対象とした。また、外国第Ⅱ相試験の成績から、スクリーニング時に「6MWT で 200 m 以上歩行可能」な患者では残存する筋肉が多く、本剤の作用機序と推定される筋肉のタンパク質や脂質のシアリル化による機能の改善ないし維持がより期待できると考察された。そのため、外国第Ⅲ相試験では「6MWT で 200 m 以上歩行可能」であることが選択基準に加えられ、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、目標症例数を 20 例とし、スクリーニング時に「6MWT で 200 m 以上歩行可能」な患者が約 15 例以上となるように組み入れることとした。

国内有効性確認試験では、GNEM-FAS 上肢部分の点数が 24 点以上の患者を選択することとした。これは、上肢筋力合計点数を主要評価項目としているため、上肢機能に基づく選択が合理的と考え、国内外の比較対照試験成績の解析をもとに設定した（2.7.3.3.4.3 項参照）。

年齢の上限を設定したのは、50 歳代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ことから、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設定した。本疾患は通常進行が遅いが、50 歳を越えてなお軽症の患者においては進行がさらに遅いと推定され、有効性評価対象として適切でないと考えた。

④ 主要評価項目を上肢筋力合計点数とした理由

全試験で肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋の筋力及び握力についてそれぞれ両側の平均値を算出し、それらを合計して上肢筋力合計点数とし、主要評価項目とした。筋力は筋力計（以下、「HHD」）により最大随意等尺性収縮（以下、「MVIC」）に基づき測定し、握力は握力計にて測定した。約 3 秒をかけてゆっくりと最大随意力を引き出し、各筋群で 2 回の測定値の差が約 15%以内になるように 3 回まで測定し、最高値をその筋群の筋力として採用した。

当該疾患においては、上肢筋より下肢筋が最初に侵される。外国第Ⅱ相試験の被験者においても下肢の筋力が上肢に比べ低下しており、そのため下肢筋では治療効果も上肢ほど明らかでないと考えられたため、以降、上肢筋力の変化に注目して有効性が検討された。

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、車の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、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、瓶の蓋を開けたり、ハンドルを握ったりするのに必要である。合計値を算出することとしたのは、重要な大きな運動機能が複数の筋肉群が協調して働くことにより成り立っていることを踏まえた。

日本人 GNE ミオパチー患者の統計[1)]でも握力は平均で 5.5 kg であり、121 例中 36 例では測定不可能となっており、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るが、日常生活動作に不可欠なものであり、疾患の進行に伴い、次第に上述のような動作が出来なくなる点で評価法として適切と考えた。

なお、有効性確認試験以外では、各筋群の筋力に対して、性、年齢、身長、体重等に基づく標準値（文献値）を予想標準値とし、これに対する百分率を算出した[2,3,4)]。外国第Ⅱ相試験においてこれらを比較すると、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）があるが、同じ筋群でも個体により障害の程度に違いがあり、上肢筋群の筋力低下は一様でないと考えられた。従って、主要評価項目は個々の筋肉群での筋力の変化量とするより、それらの変化量を合算した方がよいと考えられた。

⑤　副次評価項目について

**GNE ミオパチー機能活動尺度（GNEM-FAS）**

GNE ミオパチー機能活動尺度（GNEM-FAS）はこの疾患のために筋力の機能変化への影響を評価するために開発された。尺度は上肢部分（8 項目）、動作部分（10 項目）、自己管理部分（7 項目）からなり、各項目は、本試験のために教育を受けた医療機関の理学療法士、作業療法士又は医師が 4 点満点で評価し、各項目、各部分及び合計の点数を得た。点数が高いほど筋力の関わる機能（能力/自立度）が正常に近く、各項目は上肢及び下肢の使用、動作、自己管理を含む様々な日常生活動作を自立して行う被験者の能力を評価するものである。

**膝伸筋の筋力**

膝伸筋は大腿四頭筋の筋力を反映するとされる。本疾患の患者では、病態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が、緩徐に筋力は低下していく。筋肉が残存しているため、有効性が期待できると考え評価対象とした。

**負荷上腕挙げ試験[5)]**

負荷上腕挙げ試験は上肢筋力の評価試験として外国第Ⅱ相試験及び外国第Ⅲ相試験で採用されていることより国内有効性確認試験以外の試験で採用した。

肩を内転させ、肘を完全に屈曲させ前腕を回外させ 1 kg の重りを持って椅子に座り、次いで肘が完全に伸展するまで腕を頭上に挙げ、また開始位置まで腕を下げる。快適な速度で 30 秒間これを繰り返す。試験は両側で行い、両腕の完全な繰り返し数の平均値を求めた。

**下肢筋力合計点数**

GNE ミオパチー患者では、発症初期においては下肢筋力の低下が顕著である。200 m 以上歩行可能な比較的初期の患者においても、下肢筋力低下はかなり進んでいる。下肢は上肢に比べ筋肉量が減っており、また、単位期間内の筋力の変化が小さくなっているという点で、有効性評価項目としては適切でないかもしれないが、国内有効性確認試験以外の試験で下肢筋力合計点数、6MWT[6,7]、坐位立位変換試験[5,8]を評価項目として採用した。

最大等尺性随意収縮をもとに膝屈筋、股関節屈筋、股関節伸筋、股関節内転筋、股関節外転筋について筋力を測定し、両側の平均値の合計を下肢筋力合計点数とした。また、各筋群の筋力に対して、性、年齢、身長、体重等に基づく標準値を予想標準値とし、これに対する百分率を算出した[2,3,4]。

**6 分間歩行試験[6,7]**

6 分間歩行試験では米国胸部学会ガイドライン（ATS/ERS 2002）に基づき、予め測定しておいたコースを連続して 6 分間歩き、その歩行距離を記録した。短下肢装具（以下、AFO）を使用した場合は記録した。

なお、6MWT を副次評価項目にした理由は以下の通りである（表 2.7.3.1-3、表 2.7.3.1-4）。

(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。

(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殆ど失われており、歩行速度に制約があることが明らかであった。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できる。

**表 2.7.3.1-3 外国第Ⅱ相試験における投与開始前の歩行速度（全例 n=47）**

平均値±SD

| | 快適な速度 | 最高速度 |
|---|---|---|
| 測定値（cm/s） | 86.58±32.730 | 106.3±45.75 |
| 予想標準値に対する百分率(%) | 60.96±22.433 | 45.67±18.145 |

(3) 歩行速度を増やせないのは転倒を恐れるからでもある。外国第Ⅱ相試験登録前に 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能例の 70%は頻繁に転倒していた。

表 2.7.3.1-4 外国第Ⅱ相試験における用量及びスクリーニング時の 6 分間歩行試験の能力（登録時）別の GNE ミオパチーの症状

| | SA-ER 6 g/日 N=15 | SA-ER 3 g/日 N=18 | プラセボ N=14 | スクリーニング時の 6MWT | | 計 N=47 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | <200m N=14 | ≧200m N=33 | |
| 症状 | #被験者 (%) | | | | | |
| つまずき/垂れ足/つま先の垂れ | 15(100.0) | 17(94.4) | 11(78.6) | 13(92.9) | 30(90.9) | 43(91.5) |
| 特異な歩き方/不安定歩行/歩行困難 | 13(86.7) | 17(94.4) | 11(78.6) | 14(100.0) | 27(81.8) | 41(87.2) |
| **頻回の転倒** | 13(86.7) | 14(77.8) | 11(78.6) | 14(100.0) | 24(72.7) | 38(80.9) |
| 脚の脱力/足の脱力 | 12(80.0) | 16(88.9) | 12(85.7) | 14(100.0) | 26(78.8) | 40(85.1) |
| 腕の脱力/手の脱力 | 8(53.3) | 12(66.7) | 9(64.3) | 13(92.9) | 16(48.5) | 29(61.7) |
| 疲労 | 9(60.0) | 13(72.2) | 8(57.1) | 10(71.4) | 20(60.6) | 30(63.8) |
| 筋肉痛/攣縮/痙縮 | 6(40.0) | 6(33.3) | 7(50.0) | 5(35.7) | 14(42.4) | 19(40.4) |
| 疼痛 | 5(33.3) | 7(38.9) | 7(50.0) | 6(42.9) | 13(39.4) | 19(40.4) |
| 階段の上りが困難 | 14(93.3) | 18(100.0) | 11(78.6) | 14(100.0) | 29(87.9) | 43(91.5) |
| 移動が困難/体位変換が困難 | 11(73.3) | 16(88.9) | 10(71.4) | 14(100.0) | 23(69.7) | 37(78.7) |
| 他の症状 | 8(53.3) | 7(38.9) | 6(42.9) | 6(42.9) | 15(45.5) | 21(44.7) |

以上から、GNE ミオパチー患者において 6MWT では治療効果を適切に定量できないと考えた。そのため、国内有効性確認試験では 6MWT を評価項目に設定しなかった。

**坐位立位変換試験** [1)]

坐位立位変換試験は、椅子に座った位置から直立し、再び坐位に戻る動作を自身に快適な速度で 30 秒間繰り返し、立ち上がった回数を記録した。被験者によっては肘掛けのある椅子又は固定した物を利用しても良いこととした。

⑥　併用禁止薬

全試験を通じて、スクリーニング前 60 日から生体内で代謝されてシアル酸が生成するものの摂取は不可とした。

⑦　試験期間について

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、外国第Ⅱ相試験、外国第Ⅲ相試験それぞれのプラセボ群及び外国自然経過試験の参加例を合わせて「実薬非投与例」とし、12 ヵ月時の上肢筋力の低下を検討したところ、本邦の対象患者と同程度の筋力の集団では平均 2.6 kg の低下となった。本剤の有効性を確認するのに最低限必要な期間として 48 週間を設定した（表 2.7.3.1-5）。

表 2.7.3.1-5 実薬非投与例の上肢筋力合計点数変化量

| 試験 | 統計量 | 6ヵ月 | | | 12ヵ月 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 前値 | 後値 | 変化量 | 前値 | 後値 | 変化量 |
| 実薬非投与例合計 | 例数 | 39 | 39 | 39 | 31 | 31 | 31 |
| | 平均値 | 39.4 | 38.4 | -1.1 | 38.7 | 36.1 | -2.6 |
| | 標準誤差 | 2.1 | 2.2 | 0.5 | 2.5 | 2.5 | 0.8 |

注）6MWT 200 m以上で発症年齢20歳未満、罹病期間5年未満を除く上肢筋力合計点数前値56 kg未満（外国試験の被験者の上肢筋力合計点数前値が相対的に大きいため、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験のプラセボ群の全例が対象となる上肢筋力合計点数の上限を設定し変化量を求めた。）

⑧　統計解析方法について

主要評価項目を含む各評価項目の投与開始前から最終評価時点の変化量について投与群間を比較した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、投与群別に要約統計量と平均値の95%信頼区間を求めた。また、最終評価時点の変化量を応答変数、投与開始前値を共変量、投与群、性別及び6MWT（<200 m, >=200 m）を説明変数としたANCOVAあるいは変化量を応答変数、投与開始前値を共変量、投与群、時点、性別及び6MWT(<200 m, >=200 m)を固定効果としたGEE反復測定解析を行った。

国内有効性確認試験では、ベースライン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。

## 2.7.3.1.2 国内臨床試験のデザイン

### 2.7.3.1.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

国内で実施された医師主導第Ⅱ/Ⅲ相試験の実施計画は、PMDAとの[redacted]相談（[redacted]）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#P[redacted]）のうえ、開始直後の外国第Ⅲ相試験と可能な限り同様なものとした。GNEミオパチーは希少疾病で患者数が極めて少ないため、[redacted]と考えたためであった。当初は、国際共同の外国第Ⅲ相試験に加わることを考え、[redacted]外国第Ⅲ相試験への参加を断念した。そのため次善の策として、東北大学神経内科青木正志教授により、上述の[redacted]を経て、外国第Ⅲ相試験と可能な限り同様な試験計画とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験が計画された。表 2.7.3.1-6 に本試験の計画骨子を示した。

表 2.7.3.1-6 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（治験実施計画書番号：シアル酸-3）の計画骨子

| | |
|---|---|
| 治験の標題 | GNEミオパチー患者を対象としたNPC-09（アセノイラミン酸）の第Ⅱ/Ⅲ相試験 |
| 臨床試験登録No. | UMIN000020683 |
| 治験の目的 | GNEミオパチー患者を対象として、SA-ER錠1日 6 g 48週間投与の有効性、安全性をプラセボ対照二重盲検試験により検討する。 |
| 治験デザイン | 多施設共同プラセボ対照二重盲検試験<br>20例に対してSA-ER群とプラセボ群の比が4:1となるよう無作為に割り付ける。 |

| | | |
|---|---|---|
| | 6分間歩行で200 m以上歩行可能な被験者が約15例以上。<br>投与期間：48週間 | |
| 対象 | GNEミオパチー患者。GNE遺伝子変異が確認され、文書による診断がある。 | |
| 選択基準<br>（主なもの） | ①　同意取得時に20歳以上50歳以下。<br>②　6分間歩行試験（6MWT）では足首装具（AFO）のみ使用可として200 m以上歩行できるかを判断。 | |
| 併用禁止薬 | スクリーニング前60日から生体内で代謝されてシアル酸が生成するものの摂取は不可とする | |
| 有効性評価 | 主要評価項目 | 上肢筋力合計点数（肩外転筋、肘伸筋、肘屈筋の筋力と握力の合計値）の投与開始前から最終評価時点の変化量について、投与群別に要約統計量と平均値の95%信頼区間を求める。また、最終評価時点の変化量を応答変数、投与開始前値を共変量、投与群、性別及び6MWT（<200 m，200 m<=）を説明変数としたANCOVAあるいは変化量を応答変数、投与開始前値を共変量、投与群、時点、性別及び6MWT（<200 m，200 m<=）を固定効果としたGEE反復測定解析を行った。 |
| | 以下の副次評価項目、三次評価項目については投与開始前から最終評価時点の変化量について、投与群別に要約統計量と平均値の95%信頼区間を求める。また、最終評価時点の変化量を応答変数、投与開始前値を共変量、投与群、性別及び6MWT（<200 m，200 m<=）を説明変数としたANCOVAを行った。 | |
| | 副次評価項目 | • GNEミオパチー機能活動尺度（GNEM-FAS）の動作部分の点数<br>• GNEM-FASの上肢部分の点数<br>• 下肢筋力合計点数<br>• 坐位立位変換試験<br>• 負荷上腕挙げ試験<br>• 膝伸筋の筋力：両側の総筋力（kg）及び年齢、性、身長、体重等により調整した関係式より求めた筋力の予想標準値に対する割合（%）。<br>• 6分間歩行（6MWT）で測定した歩行能力（m）及び年齢、性に基づく健康者の歩行距離に対する割合（%） |
| | 三次評価項目 | • 上肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率<br>• 下肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率<br>• 上肢筋力合計及び下肢筋力合計を構成する各筋群の筋力<br>• 上肢筋力合計及び下肢筋力合計を構成する各筋群の筋力の予想標準値に対する百分率<br>• GNEM-FASの総点数<br>• GNEM-FASの自己管理部分の点数<br>• 神経筋疾患患者のQOLアンケート（INQoL）による健康関連のQOL<br>• 臨床全般印象度（CGI）点数<br>• 血清クレアチンキナーゼ（CK）濃度<br>• トラフ（投与前）の血清中遊離アセノイラミン酸濃度及び尿中遊離、総及び結合シアル酸濃度（クレアチニン補正） |
| 安全性評価 | 有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）の発現及び頻度、並びに来院間の病歴、身体所見の結果、バイタルサイン、臨床検査、併用療法における臨床的に有意な変化を検討して評価する。 | |
| 目標症例数 | 20例 | |
| 治験実施期間 | 2016年3月～2017年7月 | |

### 2.7.3.1.2.2 国内有効性確認試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の成績を踏まえた[redacted]にて、PMDAより本剤の製造販売承認申請には[redacted]との助言を得た。申請者は[redacted]の[redacted]（[redacted]）を経て、試験計画骨子についてPMDAと合意し、国内有効性確認試験を実施することとなった。本試験の対象は、GNEM-FASの上肢筋力合計点数が24点以上で罹病期間5年以上15年以下とした。国内外の比較対照試験の解析で、当該条件を有する患者で有効性がより評価できていることが示唆されたことに基づいた。表 2.7.3.1-7に本試験の計画骨子を示した。

表 2.7.3.1-7 国内有効性確認試験（治験実施計画書番号：NPC-09-1）の計画骨子

| | | |
|---|---|---|
| 治験の標題 | NPC-09 の有効性確認試験 | |
| 臨床試験登録 No. | NCT04671472 | |
| 治験の目的 | GNE ミオパチー患者を対象として、SA-ER 錠 1 日 6g 48 週間投与の有効性、安全性をプラセボ対照二重盲検比較試験により検討する。 | |
| 治験デザイン | 多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験<br>10 例に対して SA-ER 群とプラセボ群を 7：3 で無作為に割り付ける。<br>前治験*に参加していない新規例は 5 例以上<br>投与期間：48 週間 | |
| 対象 | GNE ミオパチー患者。GNE 遺伝子変異が確認され、文書による診断がある。 | |
| 選択基準（主なもの） | ①　同意取得時に 20 歳以上 50 歳以下の者。<br>②　GNE ミオパチー機能活動尺度（GNEM-FAS）上肢部分の点数が 24 点以上かつ罹病期間が 5 年以上 15 年以下の者。<br>③　過去数年の徒手筋力検査の結果や握力の測定値から上肢筋力低下が確認できた者又は前治験に参加している場合は、その後の治験薬非投与時の上肢筋力合計点数**の低下を確認できた者。 | |
| 併用禁止薬 | スクリーニング前 60 日から生体内で代謝されてシアル酸を生成するものの摂取は不可とする。 | |
| 有効性評価 | 主要評価項目 | 上肢筋力合計点数の投与開始前から 48 週時点までの変化量。混合効果モデルを用いた経時解析を行い、各投与群の各時点の変化量及びその群間差と 95%信頼区間を推定する。 |
| | 副次評価項目 | 重要な副次評価項目<br>• 医師による総合判定<br>以下の①～④について、改善・不変・悪化・判定不能（該当せず）のいずれかで判定し、それらを総合して各患者での有効性を有効・無効・判定不能のいずれかで判定する。<br>①　徒手筋力検査、握力の試験開始前後の対比。<br>②　上肢筋力合計点数変化量の試験開始前後の対比。<br>③　国内外の臨床試験で、同様な背景因子をもつ GNE ミオパチー患者の実薬非投与例***における上肢筋力合計点数変化量平均値との比較。<br>④　その他の副次評価項目での改善の有無。<br>投与群別に有効率とその信頼区間を示す。<br><br>加えて、医師による総合判定有効性を構成する主な評価項目である徒手筋力検査及び握力、上肢筋力合計点数について、投与群別に、統計量を集計する。<br><br>その他の副次評価項目<br>以下の項目の投与開始前から 48 週時点までの変化量。<br>・ GNEM-FAS の上肢部分の点数<br>・ 握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋の筋力<br>・ 膝伸筋の筋力<br>・ GNEM-FAS の動作部分の点数<br>・ GNEM-FAS の自己管理部分の点数<br>・ GNEM-FAS の総点数<br><br>また、GNEM-FAS において変化がみられた場合や GNEM-FAS の評価は変わらないが機能や活動に変化を認めた場合は、その詳細を記録し、有効性判定にあたって考慮する。 |
| 薬物濃度測定 | トラフ（投与前）の血清中総及び遊離アセノイラミン酸濃度（μg/mL）を測定する。 | |
| 安全性評価 | ・ 有害事象及び副作用<br>・ 臨床検査、体重、バイタルサイン | |
| 目標症例数 | 10 例 | |
| 治験実施期間 | 2021 年 2 月～2022 年 3 月 | |

*)　本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅱ/Ⅲ相延長試験

**)　握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋の筋力の合計値（kg）

***)　本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、海外第Ⅲ相試験のプラセボ投与例及び海外自然経過観察試験でシアル酸補充療法を受けていない時期のある例を指す。

## 2.7.3.1.3 外国臨床試験のデザイン

### 2.7.3.1.3.1 外国第Ⅱ相試験

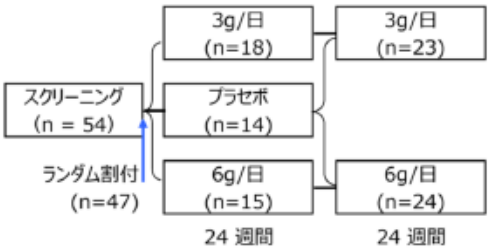
本試験は国内外を通じて実施された長期投与による有効性、安全性を検討した最初の試験であった。有効性の主要評価項目は筋力計で測定した肩外転筋、肘伸筋、肘屈筋の筋力及び握力の両側の平均値の合計とし、以降の試験でも全て本評価項目を主要評価項目とした。その他、本試験では探索的な評価項目が検討された。

本試験の対象はGNE遺伝子変異の確認されているGNEミオパチー患者で、ある程度筋力が残存し上肢筋力へのSA-ER錠の有効性が期待できる6MWTの歩行距離が20 m以上の歩行可能患者とした。

試験デザインは二重盲検試験であり、24週までは6 g/日、3 g/日、プラセボの3群、24週から48週までは実薬群はそのままの用量、プラセボ群のみ実薬のいずれかの群に無作為に切り替え継続投与した。

表 2.7.3.1-8に本試験の計画骨子を示した。

表 2.7.3.1-8 外国第Ⅱ相試験（試験番号：UX001-CL201）の計画骨子

| | |
|---|---|
| 臨床試験登録No. | NCT01517880 |
| 治験の目的 | 薬力学的目的は<br>・ 筋生検にてシアリル化及び病理の改善によりアセノイラミン酸徐放錠（SA-ER）の治療効果を評価<br>・ 至適用量の決定<br>臨床的目的は<br>・ 筋力により治療効果を評価<br>・ 身体機能測定による動作、筋力、機能により治療効果を評価<br>・ 患者からの報告による機能障害及びQOLにより治療効果を評価<br><br>探索的目的は<br>・ 核磁気共鳴画像法（MRI）で測定した容量、質量、特徴及び筋電図描画法（EIM）により測定された誘導抵抗を含む筋生理について治療効果を評価<br>・ 筋肉から放出される神経細胞接着因子（NCAM）及び血清クレアチンキナーゼ（CK）を含むシアリル化のバイオマーカーにより治療効果を評価<br>・ 筋障害及び再生の他のマーカーにより治療効果を評価 |
| 治験デザイン | 多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 |
| 対象 | GNEミオパチー患者。GNE遺伝子変異が確認され、文書による診断がある。 |
| 選択基準（主なもの） | ①　18歳以上65歳以下。<br>②　6分間歩行試験（6MWT）で20m以上歩行できる（装具及び補助具の使用可） |
| 治験薬 | SA-ER 500mg及びそのプラセボ錠 |
| 1日投与量 | 3 g、6 g、プラセボのいずれか（～24週）、3 g、6 g （24週～48週） |
| 用法 | 分3食後（軽食含む）経口投与（投与間隔は約8時間が望ましい） |
| 試験方法 | <br>47例を医療機関によるだけでなく、スクリーニング時の6MWTの歩行距離1）200 m以上、2）200 m未満又は安全に実施できないにより無作為に割付ける。プラセボ群は24週時以降1日6 gか1日3 gのいずれかに移行するかを無作為に割り付けた。 |
| 例数 | 47例 |
| 評価項目 | 有効性<br>有効性は投与前から24週及び48週までの変化より検討した。<br>臨床評価 |

| | |
|---|---|
| | ・　筋力計：上肢筋力合計点数（握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋の筋力）、下肢筋力合計点数（股関節外転筋、股関節内転筋、股関節屈筋、股関節伸展筋、膝屈筋の筋力）、膝伸筋の筋力。また、年齢、性、身長、体重による予想標準値に対する百分率。<br>・　徒手筋力検査（MMT）：大部分の被験者で筋力計では測定できない筋肉群。足首背屈、足首底屈、足首反転、足首外反を含む。<br>・　6 分間歩行試験（6MWT）/2 分間歩行試験（2MWT）の歩行距離、6MWT の歩行距離の年齢、性による予想標準値に対する百分率。<br>・　歩行速度：快適な、また最高の歩行速度で 25 フィート（7.62 m）歩くのに要する時間（秒）を測定。また予想標準値に対する百分率。<br>・　坐位立位変換試験<br>・　負荷上腕挙げ試験<br>・　階段昇り試験<br><br>臨床医及び患者報告アウトカム<br>・　GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）<br>・　封入体ミオパチー機能評価尺度（IBMFRS）<br>・　神経筋疾患患者の QOL アンケート（INQoL）<br><br>薬力学<br>・　筋肉のシアリル化：筋肉の蛋白質及び脂質に結合しているシアル酸の総量、遊離シアル酸及び NCAM（neural cell adhesion molecule）のシアリル化を筋生検のホモジェネートにより測定<br>・　筋生検による病理：封入体、アミロイド、他の GNE ミオパチー病理の特徴を上下肢の生検により標準染色にて光学顕微鏡で評価<br>・　血清 CK 濃度：血清中 CK 濃度を筋損傷の指標として測定<br><br>探索的評価<br>・　筋電図描画法（EIM）<br>・　MRI：繰り返し生検が可能となる筋肉を特定<br>・　他のマーカー：筋肉の損傷及び再生を評価するため 243 の血清マーカーのパネルを評価<br><br>薬物動態<br>・　トラフの血清中遊離シアル酸、尿中遊離シアル酸、尿中総シアル酸、尿中 ManNAc を測定<br><br>安全性<br>・　身体的及び神経学的所見、バイタルサイン、既往歴、臨床検査、有害事象報告により安全性を評価 |
| 統計手法 | ・　一般化推定方程式（GEE）を使用し、繰り返し測定した各評価項目の治療群間の比較を、前値を共変量として前値からの変化量について行う。<br>・　医師及び患者の報告アウトカムでは、総点数の変化を共分散分析にて検討した。事後に副次的評価項目として GEE による検討も実施した。 |
| 実施期間 | 2012 年 6 月～2013 年 10 月 |
| 実施場所 | 4 施設（米国 3、イスラエル 1） |

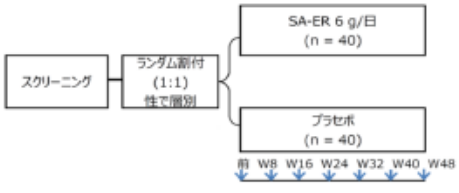
### 2.7.3.1.3.2 外国第Ⅲ相試験

外国第Ⅱ相試験の終了後、Ultragenyx 社では、6 g/日投与にて有効性が示唆されたが、さらに高用量で有効性が増強されないかを確認する必要があると判断し、外国第Ⅱ相試験を終了した患者に非盲検試験として SA-ER 錠 1 日 6 g 分 3 を平均 167.3 日投与（第Ⅰ期）後、新規患者 13 例を加え、1 日 6～12 g 投与（第Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期からなる）の外国第Ⅱ相延長試験（第Ⅰ～Ⅳ期合計で平均約 3.2 年、476～1317 日投与）を実施した。外国第Ⅱ相延長試験の第Ⅱ期は、SA-ER 錠 1 日 6 g に加え、SA-IR カプセル 1 日 6 g も使用され、分 4 ないし分 3 投与により 1 日 12 g が投与された。本試験では血清中濃度は増加したが、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。この結果を受け、[redacted]との[redacted]相談を経て、Ultragenyx 社では外国第Ⅲ相試験の用量として 1 日 6 g 分 3 投与を選択し、プラセボと比較する国際共同二重盲検試験として外国第Ⅲ相試験を実施することとなった。

表 2.7.3.1-9 に本試験の計画骨子を示した。

**表 2.7.3.1-9 外国第Ⅲ相試験（試験番号：UX001-CL301）の計画骨子**

| | |
|---|---|
| 臨床試験登録 No. | NCT02377921 |
| 治験の目的 | 主要目的：<br>・ 筋力計により測定した上肢筋力合計点数より GNE ミオパチー被験者において 6 g/日 SA-ER 投与の有効性を評価する。<br>副次目的：以下について GNE ミオパチー被験者において 6 g/日 SA-ER 投与の有効性を評価する。<br>・ GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）の動作部分の点数による身体機能。<br>・ GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）の上肢部分の点数による身体機能。<br>・ 筋力計により測定した下肢筋力合計点数（LEC 点数）<br>・ 坐位立位変換試験により測定した下肢機能。<br>・ 負荷上腕挙げ試験により測定した上肢機能。<br>・ 筋力計により測定した膝伸展筋の下肢筋力。<br>・ 6 分間歩行試験（6MWT）により測定した下肢機能。<br>三次目的：以下について GNE ミオパチー被験者において 6 g/日 SA-ER 投与の有効性を評価する。<br>・ 上肢筋力合計点数及び下肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率。<br>・ 上肢筋力合計及び下肢筋力合計を構成する各筋群の筋力及び予想標準値に対する百分率。<br>・ GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）の自己管理部分点数及び合計点により評価した身体機能。<br>・ 神経筋疾患被験者の QOL アンケート（INQoL）により評価した健康関連の QOL。<br>・ 臨床全般印象度（CGI）により治験責任（分担）医師が評価した症状の重症度。<br>・ 筋損傷の指標としての血清 CK 濃度。<br>・ 治験薬の吸収の指標としての血清中遊離アセノイラミン酸濃度。<br>・ 治験薬の吸収、排泄及び薬力学の指標としての尿中、遊離、総、結合アセノイラミン酸濃度。 |
| 治験デザイン | 多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 |
| 対象 | GNE ミオパチー患者。GNE 遺伝子変異が確認され、文書による診断がある。 |
| 選択基準（主なもの） | ① 20 歳以上 55 歳以下<br>② 6 分間歩行試験（6MWT）で 200 m 以上歩行可能（足首装具[AFO]は使用可）。 |
| 治験薬 | アセノイラミン酸徐放錠（SA-ER）500 mg 及びそのプラセボ錠 |
| 1 日投与量 | 6 g、プラセボのいずれか |
| 用法 | 分 3 食後（軽食含む）経口投与（投与間隔は約 8 時間が望ましい） |
| 試験方法 | <br>一方の性が 60%を越えないように登録する。 |
| 例数 | 89 例 |
| 評価項目 | 有効性：<br>主要評価項目：上肢筋力合計点数<br>副次評価項目：<br>・ GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）：動作及び上肢の点数<br>・ 下肢筋力合計点数<br>・ 坐位立位変換試験<br>・ 負荷上腕挙げ試験<br>・ 膝伸筋の筋力と予想標準値に対する百分率<br>・ 6MWT の歩行距離と予想標準値に対する百分率 |

| | |
|---|---|
| | 安全性：<br>・　来院間病歴、バイタルサイン、診察、臨床検査、コロンビア自殺重症度評価尺度、併用薬 |
| 統計手法 | ・　投与開始前からの変化について投与開始前値を共変量とし一般化推定方程式にて2群を比較する。<br>・　有意水準はα=0.05、両側とする。 |
| 実施期間 | 2015年5月～2017年6月 |
| 実施場所 | 13施設（米国4、ブルガリア1、カナダ1、フランス2、イスラエル1、イタリア3、英国1） |

## 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

表 2.7.3.2-1 に有効性を検討した国内外の臨床試験の一覧を示した。

**表 2.7.3.2-1 有効性を検討した国内外の臨床試験の一覧**

| 実施場所 | 資料区分 | 試験番号 | デザイン | 試験区分 | 対象 | 試験内容 | 添付資料 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 国内 | 評価資料 | シアル酸-3 | 二重盲検 | 第Ⅱ/Ⅲ相 | GNEミオパチー20例<br>6MWT≧200 mを18例 | プラセボを対照に本剤6 g/日の有効性、安全性を48週間投与により検討した。外国第Ⅲ相試験と可能な限り同様な試験計画とし、主要評価項目は上肢筋力合計点数の変化量、目標症例数は20例で実薬とプラセボの比は4：1とした。 | 5.3.5.1-1 |
| | | シアル酸-4 | 非盲検 | 第Ⅱ/Ⅲ相延長 | 第Ⅱ/Ⅲ相試験を終了した患者 | 第Ⅱ/Ⅲ相試験を終了した19例に対して更に実薬6 g/日のみを投与し、72週間にわたる安全性、有効性を検討した。 | 5.3.5.2-1 |
| | | NPC-09-1 | 二重盲検 | 第Ⅲ相 | GNEミオパチー14例<br>GNEM-FAS上肢部分の点数が24点以上かつ罹病期間5年以上15年以下 | プラセボを対照に本剤6 g/日の有効性、安全性を48週間投与により検討した。国内外の比較試験より有効性が期待できる対象を選択基準に設定した。主要評価項目は上肢筋力合計点数の変化量とし、実薬とプラセボの比は7：3とした。目標症例数は10例としたが、14例の患者の参加が得られた。 | 5.3.5.1-2 |
| 外国 | 参考資料 | UX001-CL201 | 二重盲検 | 第Ⅱ相 | GNEミオパチー47例<br>6MWT≧200 mを60%以上 | プラセボを対照に本剤3 g/日、6 g/日の有効性、安全性を24週間投与により検討し、その後、実薬群は同用量、プラセボ群は3 g/日又は6 g/日に移行して更に24週間投与し検討した。 | 5.3.5.1-3参 |
| | | UX001-CL202 | 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 | 本剤6 g/日又は本剤と即放カプセル計12 g/日の約36ヵ月長期投与の安全性、有効性を検討した。第Ⅱ相試験を終了した患者に本剤6 g/日を平均で約6ヵ月投与した（第1部）後、新規例を含め即放カプセルと併用し12 g/日を約1年間投与（第2部）、その後12 g/日でベネフィットが認められた外国第Ⅱ相試験からの継続例及び新規例全例は12 g/日を継続し、増量のベネフィットが認められなかった症例は本剤6 g/日に減じて1年投与（第3部）した。更に本剤のみにて12 g/日又は6 g/日を1年投与した（第4部） | 5.3.5.2-2参 |
| | | UX001-CL203 | 非盲検 | 第Ⅱ相 | 重症歩行障害のGNEミオパチー30例 | 本剤6 g/日の安全性、有効性を48週間投与により検討した。Ultragenyx社の開発中止に伴い、途中中止となった。 | 5.3.5.2-3参 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | UX001-CL301 | 二重盲検 | 第Ⅲ相 | 6MWT≧200 m のGNE ミオパチー89 例 | プラセボを対照に本剤 6 g/日の有効性、安全性を 48 週間投与により検証した。 | 5.3.5.1-4 参 |
| | | UX001-CL302 | 非盲検 | 第Ⅲ相 | 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GNE ミオパチー | 前に参加した試験後、更に 6 g/日を投与し、安全性及び有効性を検討した。2 年間投与の予定であったが Ultragenyx 社の開発中止に伴い途中中止となった。 | 5.3.5.2-4 参 |
| | | UX001-CL401 | 非投与 | 分類不可 | 患者登録及び自然経過観察試験 | オンラインによる患者登録により疾患の発見を促進し、診断に供し、患者や医師に情報を提供した。自然経過観察試験では長期にわたる疾患の進行を臨床評価、患者報告アウトカムにより把握し、評価法を見出すことを目的とした。Ultragenyx 社の開発中止に伴い、途中中止となった。 | 5.3.5.4-3 参 |

このうち評価資料の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、国内有効性確認試験の有効性の要約、及び参考資料の外国第Ⅱ相試験、外国第Ⅲ相試験に加え、12 g/日の有効性が検討された外国第Ⅱ相延長試験の有効性の要約を以下に示した。

### 2.7.3.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

計 21 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。被験者の内訳を図 2.7.3.2-1 に示した。試験対象に合致した 20 例が無作為に割付けを受け、16 例が 6 g/日、4 例がプラセボに割り付けられた。6 g/日の 1 例が妊娠していたことが判明したため投与開始後 16 日目に中止した。6 g/日の 15 例、プラセボ 4 例の計 19 例（95.0%）は 48 週間の投与を完了した。

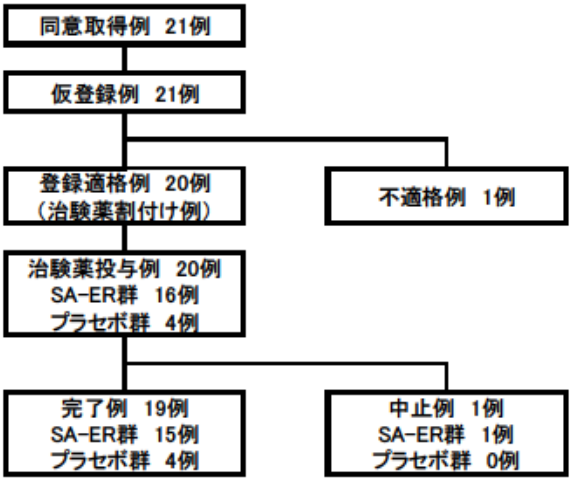



図 2.7.3.2-1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の被験者の内訳

FAS を対象とした人口統計学的及び前値の特徴を表 2.7.3.2-2 に示した。

登録された 20 例のうちスクリーニング時に 6MWT で 200 m 以上歩行可能な例は 18 例（男性 6 例、女性 12 例）であり、女性が 60%を越えることになったが、症例数確保を優先し、治験調整医師の判断で許容するものとした。実薬群がプラセボ群に比べ、上肢筋力合計点数がやや低値を

示し、6MWT の歩行距離がやや高値を示した以外は、被験者背景に大きな差がないと考えられた。また、試験手順の逸脱などの試験計画からの逸脱を認めたが、評価に影響しないと判断された。

表 2.7.3.2-2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の人口統計学的及び前値の特徴

| | | SA-ER 群 | プラセボ群 | 計 |
|---|---|---|---|---|
| 例数 | | 15 | 4 | 19 |
| 年齢 | 平均値±標準偏差 | 40.9±6.6 | 36.8±1.3 | 40.0±6.1 |
| | ＜30 歳<br>30－＜40 歳<br>≧40 歳 | 1( 6.7)<br>4(26.7)<br>10(66.7) | 0( 0.0)<br>4(100.0)<br>0( 0.0) | 1( 5.3)<br>8(42.1)<br>10(52.6) |
| 性別 | 男<br>女 | 5(33.3)<br>10(66.7) | 2(50.0)<br>2(50.0) | 7(36.8)<br>12(63.2) |
| 体重 | 平均値±標準偏差 | 60.39±16.18 | 62.18±13.03 | 60.76±15.25 |
| | ＜50 kg<br>50－＜60 kg<br>60－＜70 kg<br>≧70 kg | 6(37.5)<br>3(18.8)<br>2(12.5)<br>5(31.3) | 1(25.0)<br>0( 0.0)<br>2(50.0)<br>1(25.0) | 7(35.0)<br>3(15.0)<br>4(20.0)<br>6(30.0) |
| 身長 | 平均値±標準偏差 | 164.51±8.17 | 169.73±11.32 | 165.61±8.83 |
| アセノイラミン酸治験薬投与の有無 | なし<br>あり | 15(100.0)<br>0( 0.0) | 4(100.0)<br>0( 0.0) | 19(100.0)<br>0( 0.0) |
| 6 分間歩行試験の歩行距離 | 平均値±標準偏差 | 323.4±104.1 | 281.0±65.0 | 314.5±97.2 |
| | ＜200 m<br>≧200 m | 1( 6.7)<br>14(93.3) | 0( 0.0)<br>4(100.0) | 1( 5.3)<br>18(94.7) |
| 初発年齢 | 歳、平均値±標準偏差 | 29.5±7.0 | 26.8±0.5 | 28.9±6.3 |
| 罹病期間 | 年、平均値±標準偏差 | 11.3±5.1 | 10.0±1.4 | 11.1±4.6 |
| 上肢筋力合計点数前値 | kg、平均値±標準偏差 | 31.50±14.56 | 46.04±22.75 | 34.56±16.98 |
| 下肢筋力合計点数前値 | kg、平均値±標準偏差 | 29.06±13.31* | 31.60±18.06 | 29.63±13.94 |
| 膝伸筋の筋力前値 | kg、平均値±標準偏差 | 16.27±4.75* | 17.66±9.29 | 16.58±5.73 |
| GNEM 機能活動尺度 動作部分の前値 | 平均値±標準偏差 | 26.7±6.5 | 24.5±4.8 | 26.3±6.2 |
| GNEM 機能活動尺度 上肢部分の前値 | 平均値±標準偏差 | 25.9±7.1 | 28.8±5.3 | 26.5±6.8 |

*) 筋力が強く測定できなかった例があるため、例数は 14

表 2.7.3.2-3、図 2.7.3.2-2 に FAS（SA-ER 群 15 例、プラセボ群 4 例）を対象とした結果を示した。主要評価項目の上肢筋力合計点数の投与開始時から終了時までの変化量はプラセボ群-5.08±3.38 に対し、SA-ER 群-0.08±3.70 と小さく、その差は投与開始前値を共変量、投与群、性別、6MWT の歩行距離（≧200 m, ＜200 m）を説明変数とした共分散分析にて P=0.0635、投与開始前値を共変量、投与群、時点、性別、6MWT の歩行距離（≧200 m, ＜200 m）を固定効果とした一般化推定方程式（以下、「GEE」）反復測定解析の 48 週時において P=0.0013 と有意に近い差又は有意な差を認めた。

表 2.7.3.2-3 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の上肢筋力合計点数前値及び変化量（kg）

| | | 例数 | 平均値±標準偏差 | | 変化量の平均値の95%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 測定値 | 変化量 | |
| SA-ER 群 | 開始時 | 15 | 31.50±14.56 | -0.08±3.70 | (-2.13, 1.97) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 終了時 | 15 | 31.41±15.22 | | |
| プラセボ群 | 開始時 | 4 | 46.04±22.75 | -5.08±3.38 | (-10.45,0.30) |
| | 終了時 | 4 | 40.96±20.70 | | |

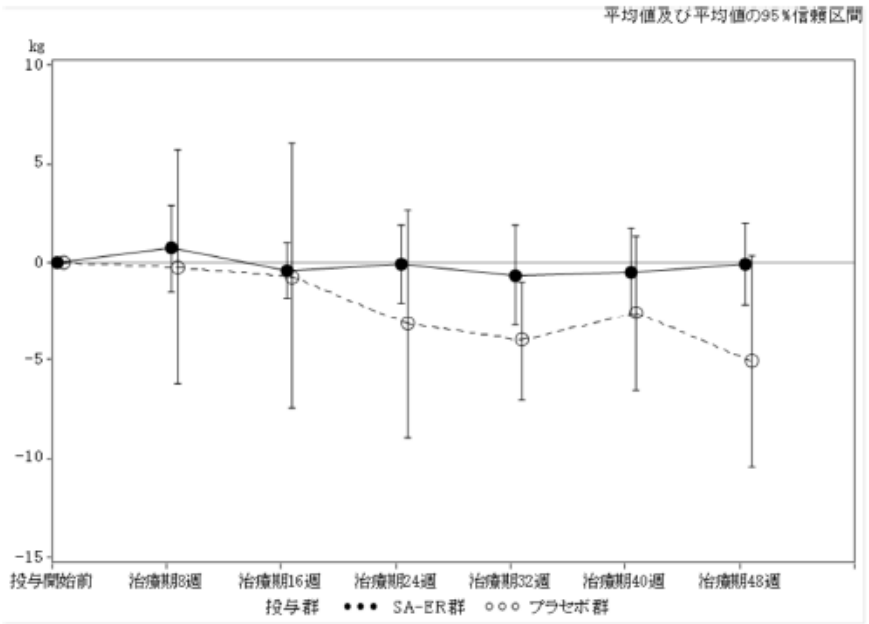



**図 2.7.3.2-2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の上肢筋力合計点数変化量の推移**

副次評価項目のうち、GNEM-FAS の上肢部分、下肢筋力合計点数、坐位立位変換試験、膝伸筋の筋力、膝伸筋の筋力の予想標準値に対する百分率については有意な差がないが、数値の上では SA-ER 錠 6 g/日群がプラセボ群より優っていた（表 2.7.3.2-4）。下肢の機能を反映するとされる GNEM-FAS の動作部分、負荷上腕上げ試験、6MWT、6MWT の予想標準値に対する百分率については、有意な差はないが、数値の上ではプラセボ群が SA-ER 錠 6 g/日群より優っていた。SA-ER の投与により、下肢筋力合計点数は僅かではあるが減少が抑制されているのに 6MWT の歩行距離は僅かではあるが減少した。

表 2.7.3.2-4 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の副次評価項目の群間比較

| 項目 | 薬剤 | 時期 | 例数 | 測定値<br>平均値±標準偏差 | 変化量 | | Two sample t test<br>P値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 平均値<br>±標準偏差 | 平均値の<br>95%信頼区間 | |
| GNE-FAS<br>上肢 | S | 開始時 | 15 | 25.9±7.1 | 0.9±2.8 | (-0.7, 2.4) | 0.2877 |
| | | 終了時 | 15 | 26.8±5.6 | | | |
| | P | 開始時 | 4 | 28.8±5.3 | -0.8±1.7 | (-3.5, 2.0) | |
| | | 終了時 | 4 | 28.0±6.7 | | | |
| GNE-FAS<br>動作 | S | 開始時 | 15 | 26.7±6.5 | -0.6±2.8 | (-2.2, 1.0) | 0.4766 |
| | | 終了時 | 15 | 26.1±5.7 | | | |
| | P | 開始時 | 4 | 24.5±4.8 | 0.5±1.7 | (-2.3, 3.3) | |
| | | 終了時 | 4 | 25.0±6.2 | | | |
| 下肢筋力<br>合計点数 | S | 開始時 | 14 | 29.06±13.31 | 2.10±9.20 | (-3.21, 7.42) | 0.2400 |
| | | 終了時 | 15 | 39.62±36.86 | | | |
| | P | 開始時 | 4 | 31.60±18.06 | -3.79±4.46 | (-10.89, 3.31) | |
| | | 終了時 | 4 | 27.81±13.82 | | | |
| 坐位立位<br>変換試験 | S | 開始時 | 15 | 11.0±6.6 | 1.9±2.0 | (0.7, 3.0) | 0.7499 |
| | | 終了時 | 15 | 12.9±7.1 | | | |
| | P | 開始時 | 4 | 12.8±3.9 | 1.5±1.9 | (-1.5, 4.5) | |
| | | 終了時 | 4 | 14.3±2.6 | | | |
| 負荷上腕<br>挙げ試験 | S | 開始時 | 12 | 24.75±9.91 | 2.13±6.24 | (-1.84, 6.09) | 0.8777 |
| | | 終了時 | 12 | 26.88±8.57 | | | |
| | P | 開始時 | 4 | 23.75±18.47 | 1.50±5.77 | (-12.82, 15.82) | |
| | | 終了時 | 3 | 33.17±10.60 | | | |

注）S:SA-ER、P:プラセボ

| 項目 | 薬剤 | 時期 | 例数 | 測定値<br>平均値±標準偏差 | 変化量 | | P値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 最小二乗平均値<br>±標準誤差 | 95%信頼区間 | |
| 膝伸筋の筋力 | S | 開始時 | 14 | 16.271±4.747 | 1.23±4.33 | (-1.27, 3.72) | 0.2293 |
| | | 終了時 | 15 | 18.740±7.863 | | | |
| | P | 開始時 | 4 | 17.863±9.304 | -1.90±4.75 | (-9.46, 5.66) | |
| | | 終了時 | 4 | 15.963±6.420 | | | |
| 膝伸筋の筋力<br>予想標準値に対する百分率 | S | 開始時 | 14 | 45.34±13.71 | 2.50±12.88 | (-4.91, 8.01) | 0.3124 |
| | | 終了時 | 15 | 49.46±16.17 | | | |
| | P | 開始時 | 4 | 41.77±16.91 | -4.92±11.06 | (-22.52, 12.67) | |
| | | 終了時 | 4 | 36.85±7.68 | | | |
| 6分間歩行試験 | S | 開始時 | 15 | 323.39±104.12 | -19.31±30.26 | (-36.07, -2.55) | 0.1650 |
| | | 終了時 | 15 | 304.09±100.52 | | | |
| | P | 開始時 | 4 | 280.98±65.00 | 4.53±23.53 | (-32.92, 41.97) | |
| | | 終了時 | 4 | 285.50±88.26 | | | |
| 6分間歩行試験<br>予想標準値に対する百分率 | S | 開始時 | 15 | 46.79±15.64 | -2.69±4.08 | (-4.95, -0.43) | 0.1653 |
| | | 終了時 | 15 | 44.10±15.39 | | | |
| | P | 開始時 | 4 | 38.72±7.15 | 0.53±3.20 | (-4.56, 5.61) | |
| | | 終了時 | 4 | 39.25±10.34 | | | |

注）S:SA-ER、P:プラセボ

血清中遊離アセノイラミン酸濃度、尿中遊離アセノイラミン酸濃度には有意な差はないものの、SA-ER 投与群で増加し、肩外転筋の筋力及びその予想標準値に対する百分率は、SA-ER 群でプラセボ群に比べ増加し、その差は有意であった（2.7.6.1.2.3.3 項参照）。本試験における血清中遊離アセノイラミン酸濃度は、投与終了時に非投与時の 3 倍以上となり、外国第Ⅱ相延長試験の 12 g/日で認められた濃度に近くなった（図 2.7.3.2-3）。

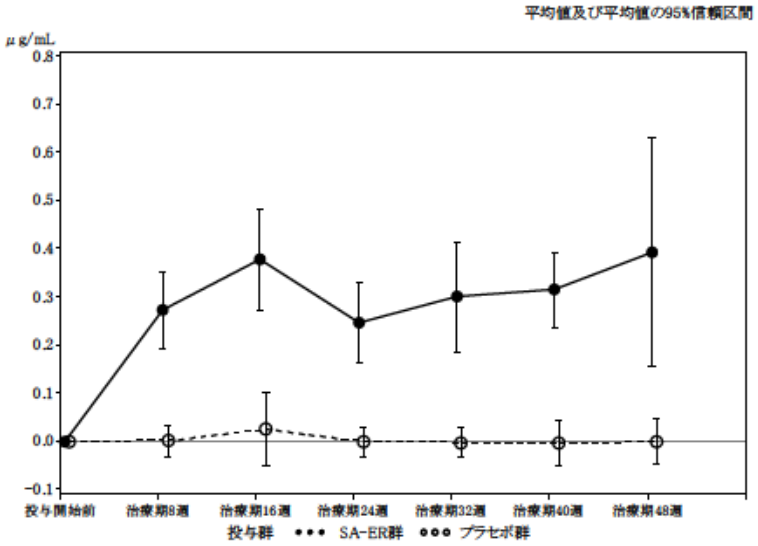



**図 2.7.3.2-3 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の変化量の推移**

神経筋疾患被験者の QOL アンケート（INQoL）では、筋の病気による筋力の低下があるかとの質問への回答で、プラセボ群の 4 例すべてが治験薬投与期間を通し「はい」の回答であったのに対し、SA-ER 群では、15 例中 1 例が治療期 40 週以降に「はい」から「いいえ」の回答となり、4 例が一時期ではあるが「はい」から「いいえ」の回答となった。

### 2.7.3.2.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験

本試験に組み入れられた症例は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を完了した 19 例（SA-ER 群 15 例、プラセボ群 4 例）全例で、6 g/日が投与された。19 例のうち 18 例は 72 週間の試験を完了したが、1 例は被験者からの中止申し入れにより治験を中止した。中止申し入れは原疾患の進行により来院が困難との理由であった。本試験の主要評価項目は安全性で、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の主要評価項目であった上肢筋力合計点数は有効性の主要評価項目とした。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の SA-ER 群では両試験を通し計 120 週間、プラセボ群では本試験で 72 週間、SA-ER 錠を服用した。図 2.7.3.2-4 に国内第Ⅱ/Ⅲ相試験開始時から国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験終了時までの上肢筋力合計点数変化量の推移を国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に示した。

SA-ER 錠の有効性について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 SA-ER 群の上肢筋力合計点数の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験開始時からの変化量平均値は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験終了時点で-0.08 kg、本試験期間の最終評価時点で、-3.48 kg であった。

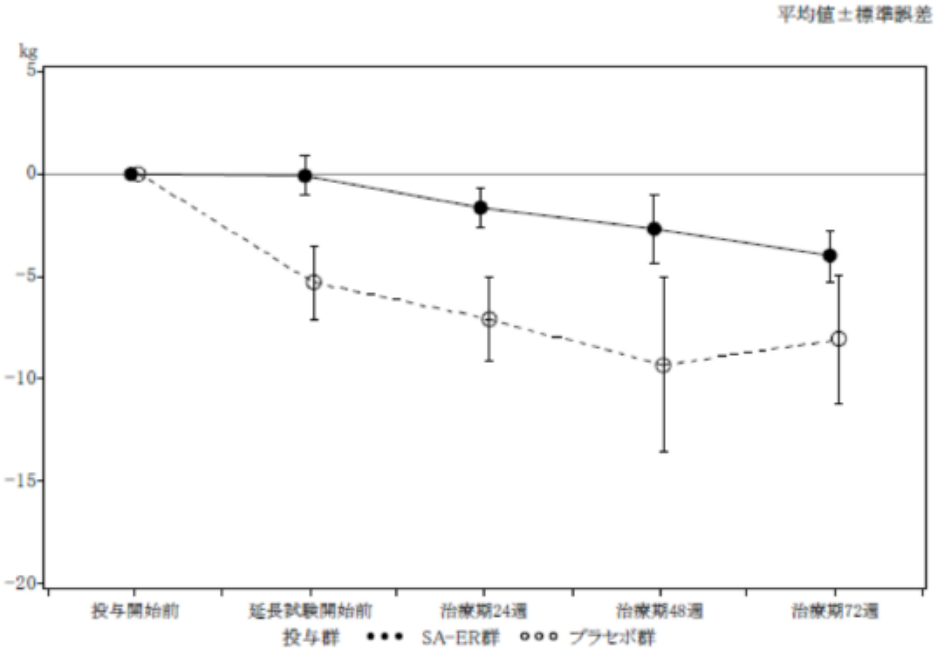
一方、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験プラセボ群では、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験終了時点で-5.33 kg、SA-ER 錠に切り替えた本試験の最終評価時点で-8.10 kg であり、本試験期間中の低下の程度は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験期間中に比べ緩やかであった。

また、48 週間の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験終了時点（延長試験開始時点）の上肢筋力合計点数の変化量の 2 群の差は、本試験の最終評価時点においても変わらず認められた。

SA-ER 群、プラセボ群共に、本試験期間中、血清中遊離アセノイラミン酸濃度は SA-ER 群の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験時と同様の推移であったが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の SA-ER 群で認めた上肢筋力合

計点数の維持効果（上肢筋力の低下阻止）を本試験で確認することはできなかった。この点について以下に考察した。

本疾患の患者は全体として平均値では緩やかに筋力は低下していくが、個々にみれば、増えている症例もあれば減っている症例もある。ばらつきの原因としては、プラセボ効果の違い、訓練や測定への慣れの効果の違い、病態の変化、測定日の体調の違いなどが考えられた。このようなばらつきはあるものの、プラセボ群で本試験期間中（SA-ER 投与）の筋力の低下が緩やかになったこと、及び本試験の最終評価時点においても、48 週間の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験終了時（延長試験開始時点）の 2 群の差が変わらずに認められ、48 週間の SA-ER 投与の効果が維持されていたことは、本剤の有効性を示す結果と考えた。すなわち、本試験期間中筋力低下を認めたように、本剤は病態改善や進行を完全に抑制できるものではないが、進行抑制作用が期待できると考えた。この病態進行抑制効果については、これまでの、外国比較試験のプラセボ群の推移や自然経過観察試験の推移と比較検討する必要があると考えた（2.5.4.8.2 項参照）。




注）第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に示す。延長試験期間中は全例に SA-ER を投与

**図 2.7.3.2-4 国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験の上肢筋力合計点数変化量の推移**

### 2.7.3.2.3 国内有効性確認試験

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 SA-ER 錠 6 g/日、4 例がプラセボに割り付けられ、全例が 48 週間の投与を完了した。ただし、SA-ER 群の 1 例は、48 週の来院前に家族が新型コロナウイルスに感染したため、来院が 3 週間遅れとなり、予備の 2 週分の薬剤も投与したが、6 日間未服用期間ののちに 48 週の来院となった。

#### 2.7.3.2.3.1 被験者背景

FAS を対象とした人口統計学的及び前値の特徴を表 2.7.3.2-5 に示した。SA-ER 群とプラセボ群で性、年齢、体重、罹病期間、上肢筋力合計点数の前値など大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.3.2-5 人口統計学的及び前値の特徴

| | SA-ER (N=10) | Placebo (N=4) | Total (N=14) |
|---|---|---|---|
| Sex (n[%]) | | | |
| Male | 3 (30.0) | 1 (25.0) | 4 (28.6) |
| Female | 7 (70.0) | 3 (75.0) | 10 (71.4) |
| Age (years) [a)] | | | |
| n | 10 | 4 | 14 |
| Mean (SD) | 41.3 (6.1) | 37.0 (6.9) | 40.1 (6.4) |
| Age (years) [a)] (n[%]) | | | |
| < 40 | 4 (40.0) | 2 (50.0) | 6 (42.9) |
| 40 <= | 6 (60.0) | 2 (50.0) | 8 (57.1) |
| Weight (kg) [b)] | | | |
| n | 10 | 4 | 14 |
| Mean (SD) | 58.22 (10.18) | 55.93 (14.84) | 57.56 (11.12) |
| Duration of illness (years) [c)] | | | |
| n | 10 | 4 | 14 |
| Mean (SD) | 10.8 (2.6) | 10.5 (2.6) | 10.7 (2.5) |
| Age of first GNEM symptom (years) [d)] | | | |
| n | 10 | 4 | 14 |
| Mean (SD) | 31.4 (6.0) | 27.5 (5.1) | 30.3 (5.8) |
| UEC Score at baseline (Pattern: Grip strength of 4kg or less treated as 0kg) | | | |
| n | 10 | 4 | 14 |
| Mean (SD) | 32.770 (12.374) | 26.550 (8.741) | 30.993 (11.495) |
| UEC Score at baseline (Pattern: Grip strength of 4kg or less treated as 0kg) (n[%]) | | | |
| < 25 | 2 (20.0) | 1 (25.0) | 3 (21.4) |
| 25 <= | 8 (80.0) | 3 (75.0) | 11 (78.6) |
| Upper Extremity of GNEM-FAS Score | | | |
| n | 10 | 4 | 14 |
| Mean (SD) | 27.4 (2.8) | 28.0 (2.2) | 27.6 (2.5) |
| Upper Extremity of GNEM-FAS Score (n[%]) | | | |
| < 24 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

| | SA-ER (N=10) | Placebo (N=4) | Total (N=14) |
|---|---|---|---|
| 24 <= | 10 (100.0) | 4 (100.0) | 14 (100.0) |
| Aceneuramic acid administrated (n[%]) | | | |
| No | 6 (60.0) | 3 (75.0) | 9 (64.3) |
| Yes | 4 (40.0) | 1 (25.0) | 5 (35.7) |

a) Obtained informed consent
b) Screening
c) Duration of illness (years) = Year of informed consent - Year first symptom noted
d) Age of first GNEM symptom (years) = Year first symptom noted - Year of birth

### 2.7.3.2.3.2 有効性

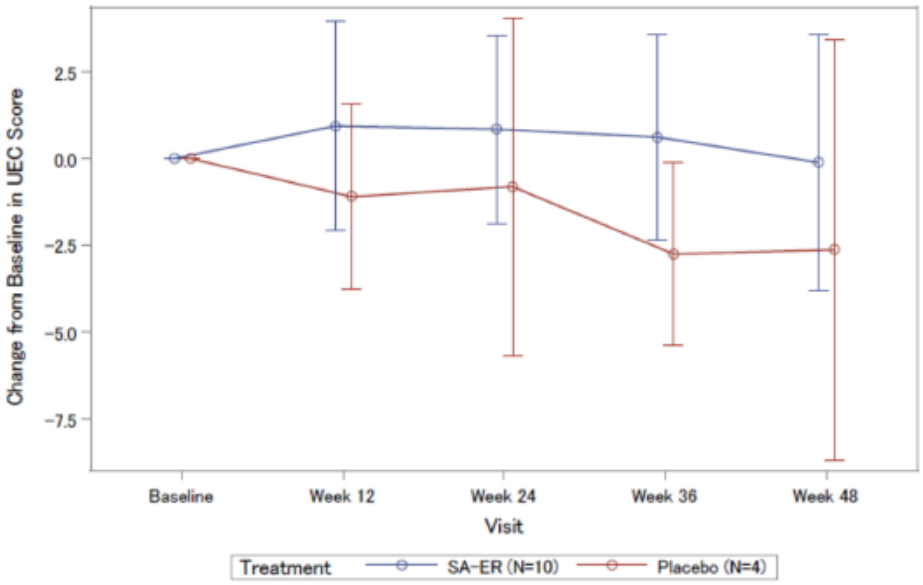
#### 2.7.3.2.3.2.1 主要評価項目

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 2.7.3.2-6 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（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であった。また、図 2.7.3.2-5 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。以上のように、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。

**表 2.7.3.2-6 上肢筋力合計点数のベースライン（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 2.7.3.2-5 上肢筋力合計点数変化量の推移（平均値±標準偏差）**

### 2.7.3.2.3.2.2 副次評価項目

(1)　重要な副次評価項目

本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 2.7.3.2-7）。

**表 2.7.3.2-7 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 2.7.3.2-6 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。

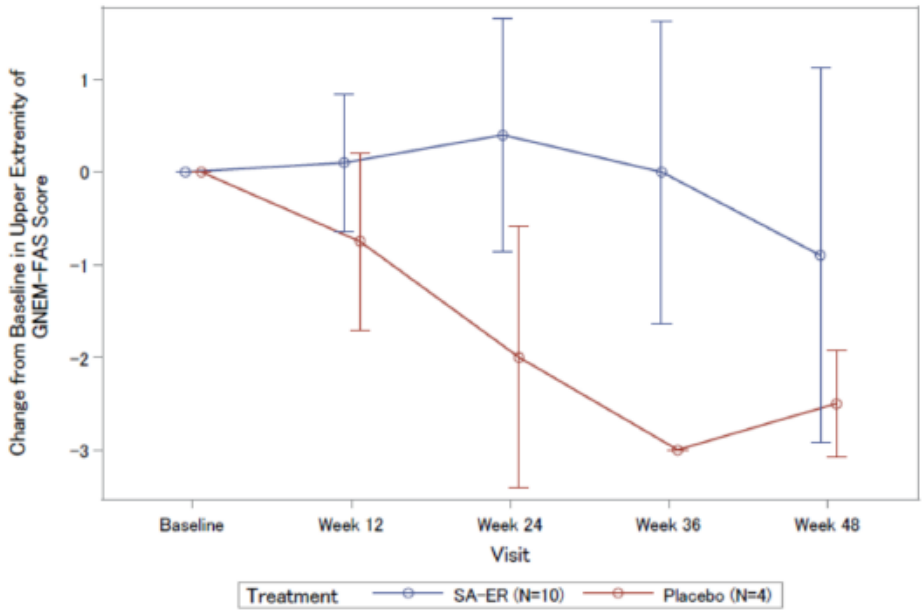



図 2.7.3.2-6 GNEM-FAS 上肢部分の点数の変化量の推移（平均値±標準偏差）

また、被験者からの聞き取りによる症状の変化を表 2.7.3.2-8 にまとめた。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。

表 2.7.3.2-8 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。<br>・歩きにくい感じがする。<br>・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れ。 | 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。 |
| | 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、尻上げ動作がややり易くなった。 | - | 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 |



＊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 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 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。 | 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* | - | - | - | - |



＊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 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 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 x 3 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。 | － |

### 2.7.3.2.3.3 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 2.7.3.2-7 に示した。プラセボ群ではほとんど変化なく推移したが、SA-ER 群では明らかな上昇が認められた。

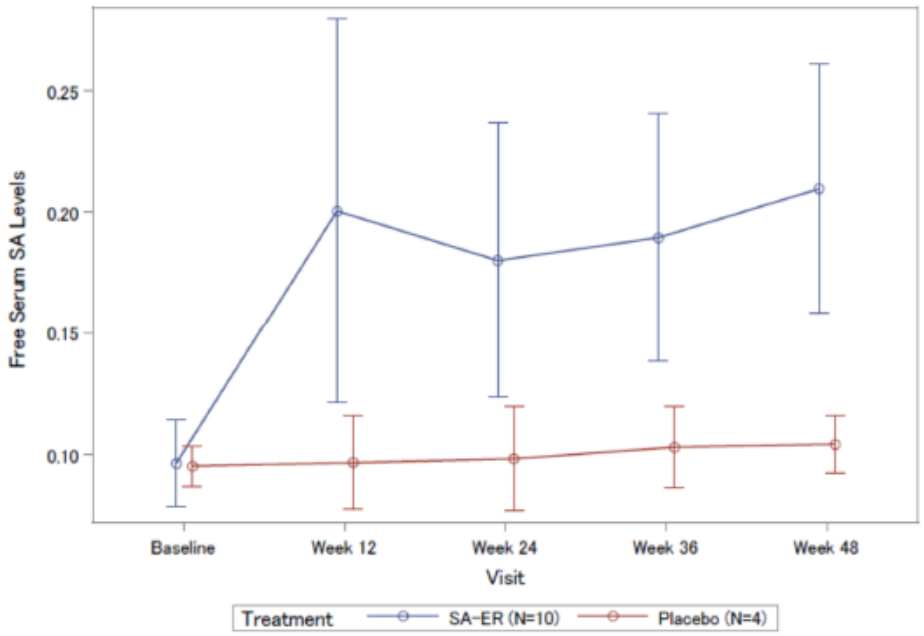



図 2.7.3.2-7 血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移（平均値±標準偏差、単位：μg/mL）

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。



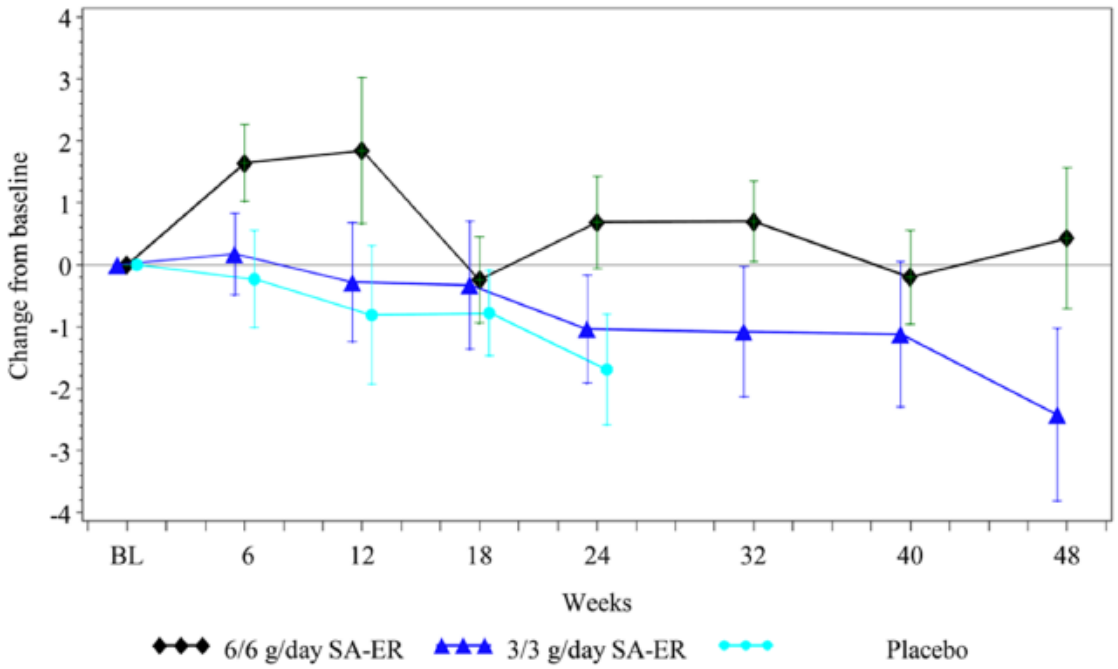
＊新薬承認情報提供時に置換

### 2.7.3.2.4 外国第Ⅱ相試験

計 54 例の GNE ミオパチー患者のうち、試験対象に合致した 47 例が無作為に割付けを受け、15 例が SA-ER 錠 6 g/日、18 例が 3 g/日、14 例がプラセボに割付けられた。3 g/日の 1 例が肝機能検査値異常のため 69 回投与後に中止した。24 週以降は、6 g/日及び 3 g/日投与例にはその用量を継続投与し、プラセボ投与例には無作為時の割付けに従い 9 例が 6 g/日、5 例が 1 日 3 g/日を投与することとなった。中止例は上記 1 例のみであったため、46 例（97.9%）が 48 週までの試験を完了した。

被験者は女性（62%）、白人（83%）、非ヒスパニック/ラテン系（96%）及びペルシャ系ユダヤ人の子孫（60%）が多かった。平均年齢は 39.7 歳（範囲 18～64 歳）、発症年齢の平均は 27.6 歳（範囲 9～50 歳）、罹病期間の平均は 12.2 年（範囲 2～31 年）であった。男女比の不均衡が認められ、実薬群に比べ、プラセボ群で男性の割合が少なく、平均年齢も低かった。これらの不均衡はサンプルサイズが小さいために、偶発的に生じたものと考えられた。被験者の人口統計学的特徴はそれ以外に治療群間に差はなかった。被験者はスクリーニング時の 6MWT で 200 m 以上を歩行可能な者（33/47、70%）と歩行不能な者（14/47、30%）で層別し、3 用量群に無作為に等しく割付けた。

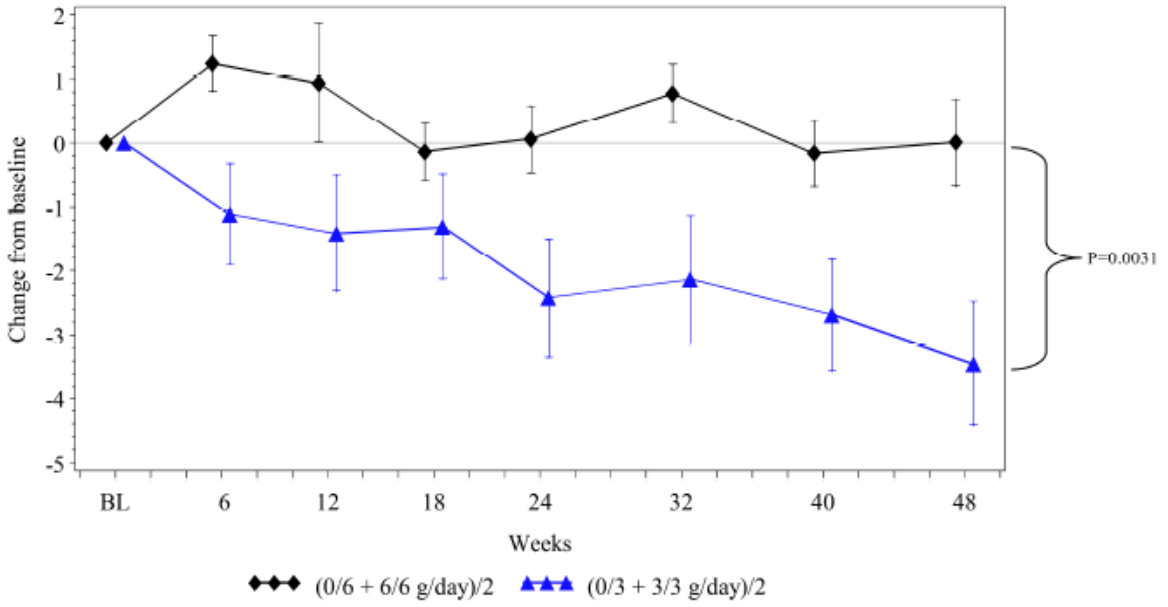
プラセボ対照期間では、上肢筋力合計点数の前値からの最小二乗平均変化量が本剤 6 g/日、本剤 3 g/日、プラセボの順に低下し明らかな用量相関が認められた（図 2.7.3.2-8）。プラセボ及び本剤 3 g/日群で減少したのに対し、本剤 6 g/日群では、最初は増加し次いで安定に推移し、24 週でプラセボに対して+2.33 kgの増加を示した（P=0.040）。個々の筋肉においても本剤 6 g/日群はプラセボより増加を示した。最も大きな変化は握力（+1.51 kg、信頼区間：0.42～2.60）にみられたが、他の筋肉群においてもプラセボより変化は大きかった。




注：24 週以降はプラセボ群からの移行例は含んでいない

**図 2.7.3.2-8 外国第Ⅱ相試験の上肢筋力合計点数の投与前値からの推移（最小二乗平均変化量±SE）**

6 g/日投与での上肢筋力合計点数の安定化は 48 週間継続した。48 週時においてプラセボ 24 週投与後 6 g/日 24 週投与（外国第Ⅱ相試験）（以下、「0/6」）及び 6 g/日 48 週投与（外国第Ⅱ相試験）（以下、「6/6」）を合わせた群はプラセボ 24 週投与後 3 g/日 24 週投与（外国第Ⅱ相試験）（以下、「0/3」）及び 3 g/日 48 週投与（外国第Ⅱ相試験）（以下、「3/3」）を合わせた群に対して+3.46 kg の増加を認め（P=0.0031）、この増加はスクリーニング時に 6MWT で 200 m 以上歩行可能例に限定すると+4.69 kg と、さらに大きかった（P=0.0005）。また、個々の筋力の前値からの変化量についても、200 m 以上歩行可能例でより大きな増加を認めた（図 2.7.3.2-9、表 2.7.3.2-9）。




注：0/3 及び 3/3 を合わせた群及び 0/6 及び 6/6 を合わせた群の比較。24 週までにプラセボ投与例を含めて集計。

**図 2.7.3.2-9 外国第Ⅱ相試験の上肢筋力合計点数の投与前値からの推移（最小二乗平均変化量±SE）**

**表 2.7.3.2-9 外国第Ⅱ相試験の上肢筋力 48 週の投与群間の比較（6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能例）**

| | (0/6 + 6/6 g/日 SA-ER) (N=17) 対 (0/3 + 3/3 g/日 SA-ER) (N=16) | | 6/6 g/日 SA-ER (N=11) 対 3/3 g/日 SA-ER (N=12) | |
|---|---|---|---|---|
| 筋力(kg) | 最小二乗平均値の差 (95%信頼区間) | P 値 | 最小二乗平均値の差 (95%信頼区間) | P 値 |
| 上肢筋力合計点数 (kg) | +4.69 ( 2.06, 7.33) | 0.0005 | +4.31 (-0.28, 8.91) | 0.066 |
| 握力 | +1.14 (-0.61, 2.89) | - | +2.34 (-0.47, 5.14) | - |
| 肘屈筋 | +1.18 ( 0.29, 2.07) | - | +1.24 ( 0.00, 2.47) | - |
| 肘伸筋 | +0.26 (-0.56, 1.08) | - | +0.59 (-0.67, 1.86) | - |
| 肩外転筋 | +1.71 ( 0.83, 2.58) | - | +0.83 (-0.47, 2.13) | - |

下肢においては、本剤の筋力安定化作用は、プラセボ群の低下が小さく、あまり明確ではなかった。24 週における下肢筋力合計点数の前値からの最小二乗平均変化量は、6 g/日ではプラセボに対して+1.06 kg 大きかった（P=0.61）。24 週において 3 g/日は 6 g/日と同程度の変化が認められた。24 週から 48 週においては、0/6 及び 6/6 を合わせた群は 0/3 及び 3/3 を合わせた群より一貫して変化量が大きく（+1.31 kg）安定していたが、両者に有意な差はなかった（P=0.50）。

本剤 6 g/日で認められた筋力への効果には、臨床的には GNEM-FAS の裏付けが得られた。すなわち、48 週時の GNEM-FAS の総点、動作部分点数（下肢機能を反映）及び上肢部分点数の投与前からの変化量において、本剤 3 g/日では筋力が低下していたが 6 g/日群で筋力の安定化が認められた。

### 2.7.3.2.5 外国第Ⅲ相試験

100 例の GNE ミオパチー患者が、7 ヵ国計 13 施設でスクリーニングを受けた。試験対象として適格であった 89 例が無作為に治験薬の割付けを受け、45 例が SA-ER 6 g/日、44 例がプラセボに割り付けられた。プラセボ群の 1 例が投与開始前の来院以降来院せず、服薬状況不明、SA-ER 群の 1 例が服薬状況の不良のために試験を中止した。中止例はこの 2 例であり 87 例（97.8%）が 48 週までの試験を完了した。

主要解析対象は多くが白人（77.3%）、非ヒスパニック系又はラテン系（81.8%）であった。投与開始前の平均（SD）年齢は 35.0（8.29）歳であった。各性が 60%未満（男性 54.5%、女性 45.5%）になるように無作為に割り付けた。

主要評価項目及び主要な副次評価項目の投与開始前値及び投与開始前から 48 週目までの最小二乗変化量を表 2.7.3.2-10 に示した。主要評価項目及び主要な副次評価項目について治療群間に有意な差を認めず、SA-ER の 48 週間治療により、上下肢筋力及び機能において治療効果を認めないという結果になった。

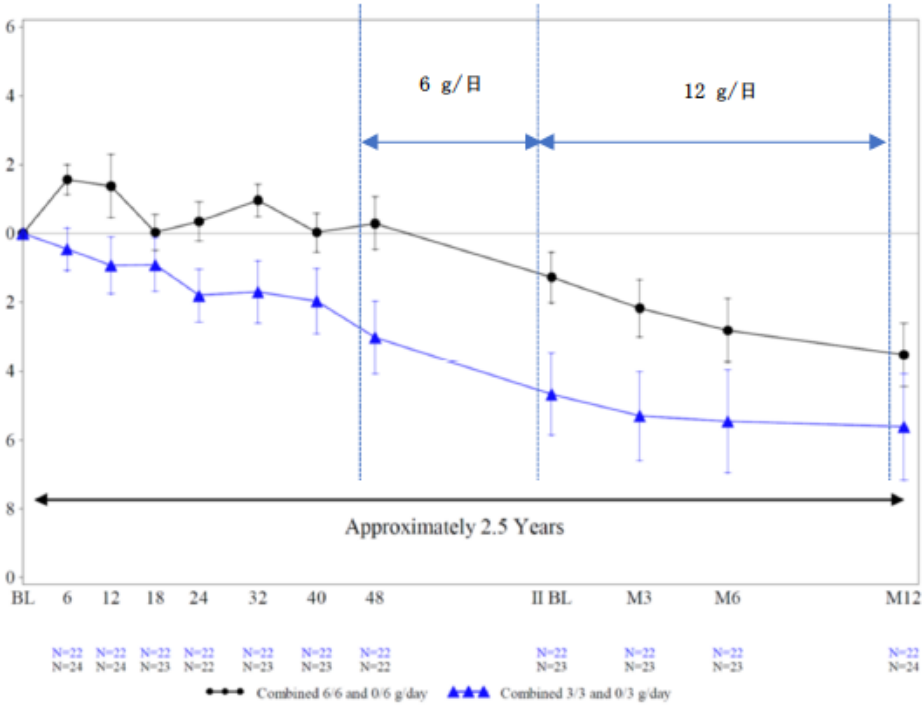
表 2.7.3.2-10 主要及び主要な副次評価項目の結果（主要解析対象）

| パラメータ統計 | SA-ER（n=45） | プラセボ（n=43） | P 値 | Hochberg 調整有意水準 | 有意差 |
|---|---|---|---|---|---|
| 主要評価項目 | | | | | |
| 上肢筋力合計点数（kg）<br>投与開始前 平均（SD）<br>48 週最小二乗平均変化量（SE）<br>[95%CI] | 55.99（26.950）<br>-2.25（0.77）<br>[-3.77, -0.74] | 56.31（29.287）<br>-2.99（0.87）<br>[-4.69, -1.28] | | | |
| 最小二乗平均変化量の差[95%CI] | 0.74[-1.61、3.09] | | 0.5387 | N/A | N/A |
| 主要な副次評価項目 | | | | | |
| 膝伸筋の筋力（kg）<br>投与開始前 平均（SD）<br>48 週最小二乗平均変化量<br>[95%CI] | 26.53（9.035）<br>0.05<br>[-1.19, 1.29] | 26.65（8.969）<br>0.45<br>[-1.20, 2.10] | | | |
| 最小二乗平均変化量の差[95%CI] | -0.40[-2.38, 1.58] | | 0.6938 | 0.05 | No |
| 下肢筋力合計点数（kg）<br>投与開始前 平均（SD）<br>48 週最小二乗平均変化量<br>[95%CI] | 53.52（33.751）<br>-1.92<br>[-4.49, 0.65] | 55.17（39.324）<br>-0.44<br>[-3.96, 3.09] | | | |
| 最小二乗平均変化量の差[95%CI] | -1.49[-5.83, 2.86] | | 0.5023 | 0.025 | No |
| GNEM 機能活動尺度の動作部分点数<br>投与開始前 平均（SD）<br>48 週最小二乗平均変化量<br>[95%CI] | 26.38（7.581）<br>-2.49<br>[-3.56, -1.42] | 26.23（6.403）<br>-1.77<br>[-2.59, -0.95] | | | |
| 最小二乗平均変化量の差[95%CI] | -0.72[-2.01, 0.57] | | 0.2739 | 0.0167 | No |

N/A =該当せず　最小二乗平均変化量の差[95%CI]：SA-ER とプラセボの変化量の差[95%CI]
GEE 推定値は、投与開始前からの変化量を従属変数とし、時点、群及び時点を固定効果、前値、性別及び地域を共変量とする複合対称性共分散構造の GEE モデルからのものである。

### 2.7.3.2.6 外国第Ⅱ相延長試験

外国第Ⅱ相試験を終了した 46 例の患者（以下、クロスオーバー例）の全員が外国第Ⅱ相延長試験（以下、本試験）の第 1 部に登録され、全員が第 1 部の 12 週以上の治療を終了し、本試験の第 2 部に登録された。13 例のシアル酸未投与患者（以下、新規例）が本試験の第 2 部に登録された。

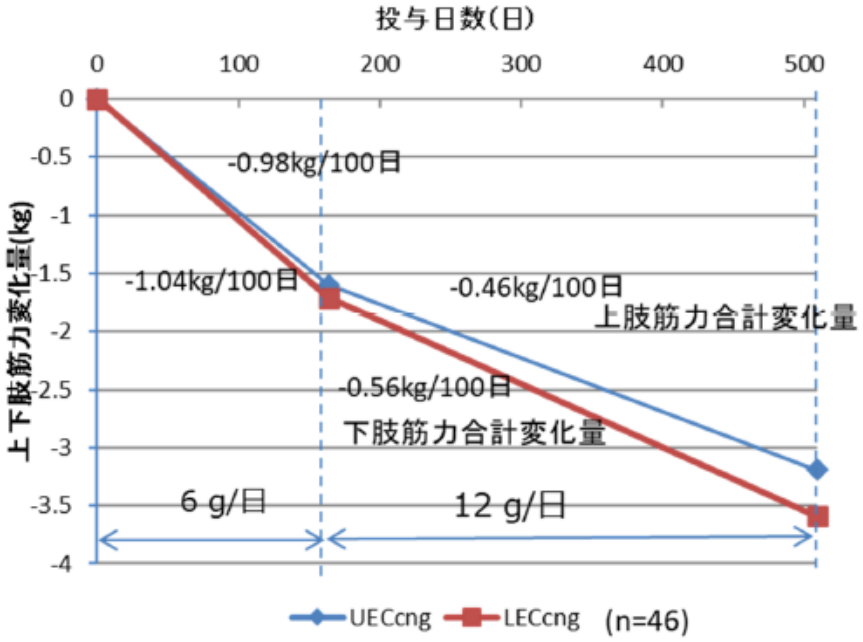



BL = 外国第Ⅱ相試験の投与前来院；48 = 外国第Ⅱ相試験の 48 週来院（外国第Ⅱ相延長試験の第 1 部の投与前来院）；II BL = 外国第Ⅱ相延長試験の第 2 部の投与前来院;M12 = 外国第Ⅱ相延長試験の 12 ヵ月来院

**図 2.7.3.2-10 外国第Ⅱ相延長試験の統合した用量群ごとのクロスオーバー患者における筋力計で測定した上肢筋力合計点数（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）**

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 163.7±37.97（平均値±標準偏差）日間（5.4 ヵ月）継続投与し（第 1 部）、次いで 12 g/日（SA-ER/SA-IR）を 345.3±13.76 日間（11.4 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 及び 6/6 を合わせた群と 0/3 及び 3/3 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 部終了時におい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 2.7.3.2-10）

また、延長試験期間に移行し、上肢筋力合計点数は 6 g/日投与期間（第 1 部）において 100 日当たり 0.98 kgの減少であったのが、12 g/日投与期間（第 2 部）では 100 日当たり 0.46 kgの減少となった。また、下肢筋力合計点数は 6 g/日投与期間（第 1 部）において 100 日当たり 1.14 kgの減少であったのが、12 g/日投与期間（第 2 部）では 100 日当たり 0.56 kgの減少となった。被験者数は 46 例と多く、投与期間も長いことより、本剤の有効性を示唆する成績であると考えた。（図 2.7.3.2-11）



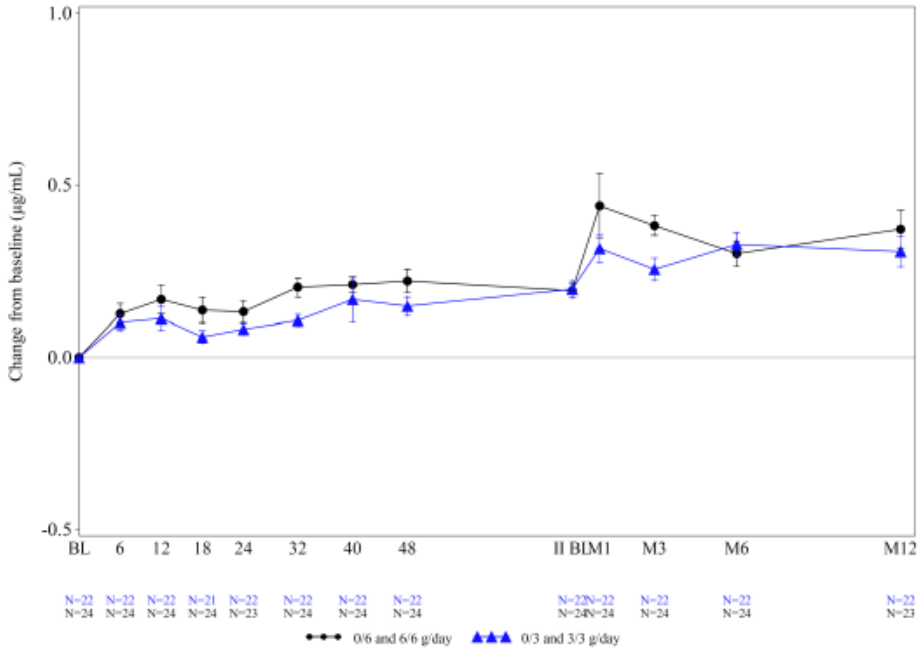

UEC cng:上肢筋力合計点数変化量、LEC cng：下肢筋力合計点数変化量

**図 2.7.3.2-11 外国第Ⅱ相延長試験の上下肢筋力合計点数変化量の推移**

血清中遊離シアル酸濃度は、外国第Ⅱ相延長試験の各期間において予想した通りの上昇を示し、試験対象集団における治験薬の服用状況は許容できると考えられた（図 2.7.3.2-12)。

第 1 部においては、全例で本剤 6 g/日を服用しており、外国第Ⅱ相試験の 0/3 及び 3/3 を合わせた群の患者の血清中遊離シアル酸濃度は、0/6 及び 6/6 を合わせた群と同程度にまで上昇していることが確認された。

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




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

**図 2.7.3.2-12 外国第Ⅱ相試験の統合した治療群ごとの血清中遊離シアル酸濃度の外国第Ⅱ相試験投与前からの変化量（平均値±SE）（ITT 解析対象集団）**

## 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

### 2.7.3.3.1 試験対象集団

第Ⅰ相試験も含め全試験を通して 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))、又は埜中病とも言われる）を対象として検討した。このうち、有効性を検討した試験は、第Ⅰ相試験及び自然経過観察試験を除く試験であるが、Ultragenyx 社の開発中止に伴い、[redacted]でまとめられた。特に外国重症歩行障害患者対象試験並びに安全性有効性延長試験は[redacted]、本項からは除外した。

したがって、本項では国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験、国内有効性確認試験、外国第Ⅱ相試験、外国第Ⅱ相延長試験、外国第Ⅲ相試験について検討を加えたが、検討の中で治験薬を投与しない自然経過観察試験の成績も比較のために使用した。

これらの試験の対象患者である GNE ミオパチーの重症度は、最初に実施された外国第Ⅱ相試験および自然経過観察試験が重症から軽度まで広く対象とし、外国第Ⅱ相延長試験は第Ⅱ相試験を終了した患者以外に 6MWT で 200 m 以上歩行可能な新規患者を加え、外国第Ⅲ相試験は 6MWT で 200 m 以上歩行可能例のみとした。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験は、外国の成績と比較するために、[redacted]外国第Ⅲ相試験の対象である 6MWT で 200 m 以上歩行可能例をなるべく多く登録することとし、該当例は 20 例中 18 例であった。

国内有効性確認試験は国内外の二重盲検試験の部分集団解析に基づき、GNEM-FAS の上肢部分の点数が 24 点以上かつ罹病期間が 5 年以上 15 年以下で、試験開始前の上肢筋力の低下が確認できている患者を対象にした。当該集団で有効性がより評価できると考えられたことに基づき、PMDA との[redacted]を経て決定した。

なお、疾患の原因遺伝子とされる GNE 遺伝子の変異型の違いは、いずれの試験でも選択除外基準として設定せず、また、試験計画において変異型のデータ収集を求めなかった。

表 2.7.3.3-1 に 2.7.3.3 項で検討した試験、各試験における試験対象集団の背景を示した。

少数例の治験であるため、比較試験の背景に若干の偏りがみられた。解析にあたっては前値等を共変量とする共分散分析あるいは GEE モデルを使用した。