表 2.7.3.3-1 有効性検討試験の一覧

実施場所	資料区分	試験番号	デザイン	試験区分(相)	例数(人)	試験対象集団の背景（性別以外：平均値±SD）								
						性別 男（%）	年齢（歳）	罹病期間（年）	6分間歩行試験の歩行距離（m）	上肢筋力合計点数（kg）	下肢筋力合計点数（kg）	負荷上腕挙げ試験（回/30秒）	坐位立位変換試験（回/30秒）	GNEM-FAS 合計点数
国内	評価資料	シアル酸-3	二重盲検	Ⅱ/Ⅲ	計 19 6 g/日：15 PL:4	7(36.8) 5(33.3) 2(50.0)	40±6 41±7 37±1	11±5 11±5 10±1	314.5±97.2 323.4±104.1 281.0±65.0	34.6±17.0 31.5±14.6 46.0±22.7	29.6±13.9 29.1±13.3 31.6±18.1	24.5±11.8 24.8±9.9 23.8±18.5	11.4±6.1 11.0±6.6 12.8±3.9	77.1±13.0 76.7±13.6 78.5±11.9
	評価資料	シアル酸-4	非盲検	Ⅱ/Ⅲ	計 19 6 g/日：19	7(36.8)	41±6	未集計	299.6±96.2	33.37±16.33	37.25±33.31	28.0±8.9	13.2±6.4	77.0±12.7
	評価資料	NPC-09-1	二重盲検	Ⅲ	計 14 6 g/日：10 PL:4	4 (28.6) 3 (30.0) 1 (25.0)	41±6 41±6 37±7	11±3 11±3 11±3	未実施	31.0±11.5 32.8±12.4 26.6±8.7	未実施	未実施	未実施	76.1±10.8 76.7±13.1 75.5±6.8
外国	参考資料	UX001-CL201	二重盲検	Ⅱ	計 47	18(38.3)	39.7±10.4	12.2±7.7	273.3±134.4	40.7±22.5	36.3±25.1	22.8±11.6	10.0±4.7	40.7±22.5
					6 g/日：15	6(40.0)	42.8±8.9	15.7±7.9	299.7±163.2	48.5±31.6	45.7±31.3	24.9±14.4	12.0±5.7	48.5±31.6
					3 g/日：18	9(50.0)	40.7±12.7	11.9±8.2	246.1±105.5	37.9±17.0	29.4±18.3	23.1±10.9	9.3±4.1	37.9±17.0
					PL:14	3(21.4)	35.3±7.4	8.7±5.1	279.9±137.0	35.9±15.4	34.7±23.5	20.6±9.7	9.1±4.1	35.9±15.4
		UX001-CL202	非盲検	Ⅱ	計 59	22(37.3)	39.9±10.8	未取得	未集計	未集計	未集計	未集計	未集計	未集計
					クロスオーバー例	17(37.0)	41.1±10.6	未取得	263.3±135.9	37.4±25.5	31.5±24.9	27.0±13.7	未測定	63.5±17.9
					新規例	5(38.5)	35.6±11.0		337.9±102.7	37.2±27.6	39.2±22.4	18.6±8.7		66.4±17.0
		UX001-CL301	二重盲検	Ⅲ	計 89 6 g/日：45	48(54.5) 25(55.6)	35.0±8.29 33.8±7.91	未取得	367.0±115.07	55.99±26.950	53.52±33.751	30.50±10.452	12.38±4.103	78.51±14.586
					PL:43	23(53.5)	36.2±8.59		361.2±109.87	56.31±29.287	55.17±39.324	28.18±9.824	12.58±4.316	80.51±10.559
		UX001-CL401	非投与	分類不可	計 101	55(54.5)	39.2±12.22	13.7±9.03	≧200 m：46(45.5)	34.34±31.983	32.01±34.092	未集計	未集計	未集計

注）項目によっては若干名測定できない被験者がいたが、煩雑になるため項目ごとの例数は表示しなかった。また、報告書に記載のない未集計のデータは、この表にも示していない。2.7.6.9 外国被験者登録及び自然経過観察試験では、試験報告書が GNE ミオパチーのアセノイラミン酸、ManNAc などの使用時期を含めた集計になっているため、全有効性結果の比較検討の集計からは除外した。

次に、表 2.7.3.3-2 に有効性検討試験の主な選択基準、除外基準を示した。

表 2.7.3.3-2 有効性検討試験の主な選択基準、除外基準一覧

実施場所	資料区分	試験番号	選択基準			除外基準	
			年齢	スクリーニング時の6分間歩行試験の歩行距離等	スクリーニング時の筋力計の測定の再現性	治療歴	スクリーニング時の肝、腎機能検査値
国内	評価資料	第Ⅱ/Ⅲ相	20～50歳	6分間歩行試験で200 m以上（足首装具のみ使用可）を15例以上	肘伸筋の筋力に再現性がある者（利き手の2回の測定値の相違が15%未満）。	N-アセチル-D-マンノサミン（ManNAc）、シアル酸（アセノイラミン酸など）あるいは関連代謝物、静注免疫グロブリン製剤（IVIG）、シアル酸を多量に含む栄養補助食品など、生体内で代謝されてシアル酸が生成するものをスクリーニング前60日以内に摂取した者。 過去に先の臨床試験において30日以上のSA-ER及び/又はSA-IR治療歴がある者。	肝機能（AST、ALT、γ-GTP）検査値が年齢、性別における基準値上限の3倍を超えた者。血清クレアチニン値が基準値の2倍を超えた者。
		第Ⅱ/Ⅲ相延長	未規定	第Ⅱ/Ⅲ相試験を終了した患者	規定なし	ManNAc、シアル酸（アセノイラミン酸など）あるいは関連代謝物、IVIG、シアル酸を多量に含む栄養補助食品など、生体内で代謝されてシアル酸が生成するものをスクリーニング前60日以内に摂取した者。	規定なし
		有効性確認	20～50歳	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。上肢筋力低下を確認できた者。	肘伸筋の筋力に再現性がある者（利き手の2回の測定値の相違が15%未満）。	ManNAc、シアル酸（アセノイラミン酸など）あるいは関連代謝物、IVIG、シアル酸を多量に含む栄養補助食品など、生体内で代謝されてシアル酸が生成するものをスクリーニング前60日以内に摂取した者。	肝機能（AST、ALT、γ-GTP）検査値が年齢、性別における基準値上限の3倍を超えた者。血清クレアチニン値が基準値の2倍を超えた者。
外国	参考資料	第Ⅱ相	18～65歳	6分間歩行試験で20 m以上 かつ 200 m以上（装具及び補助具の使用可）が60%以上	肘屈筋及び膝伸筋の筋力に再現性がある者（片側2回の測定値の相違が両筋群とも15%未満）。	スクリーニング前30日以内に治験薬又は治験医療器具を使用した者、あるいは試験のすべての評価が終了する前に治験薬使用が予想される者。 ManNAc、シアル酸あるいは関連代謝物、IVIG、生体内で代謝されてシアル酸が生成するものをスクリーニング前60日以内に摂取した者。	血清トランスアミナーゼ（ALT、AST、γ-GTP）が基準値上限の3倍を超えた者。 血清クレアチニン値が2.0 mg/dLを超えた者。
		第Ⅱ相延長	18～65歳・新規例	外国第Ⅱ相試験を問題なく終了した患者及び新規例では6分間歩行試験で200 m以上歩行可能且つ予想標準値に対する百分率が80%未満（装具及び補助器具の使用可） （以下、新規例の選択基準） シアル酸又はManNAcの治療歴なし。	規定なし	GNEミオパチーの治療にSA-ER錠以外の治験薬の使用。 ManNAc又は同様にシアル酸を産生する化合物の摂取。	規定なし

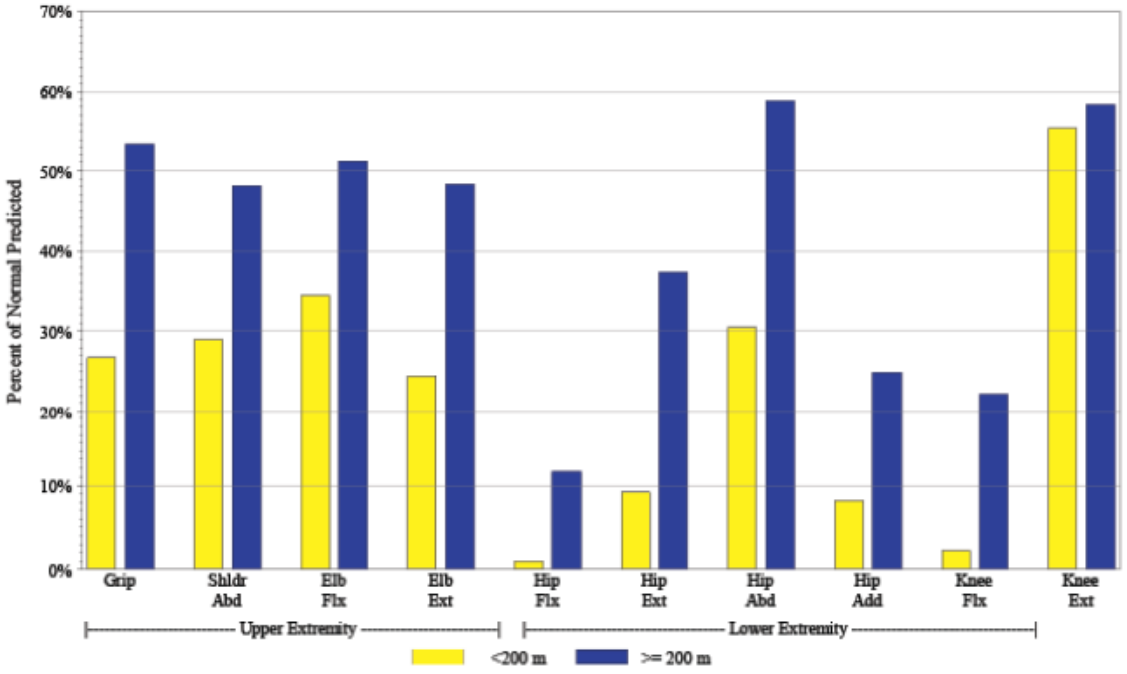
実施場所	資料区分	試験番号	選択基準			除外基準	
			年齢	スクリーニング時の6分間歩行試験の歩行距離等	スクリーニング時の筋力計の測定の再現性	治療歴	スクリーニング時の肝、腎機能検査値
外国	参考資料	第Ⅲ相	18～55歳	6分間歩行試験で200 m以上（足首装具のみ使用可）	肘屈筋の筋力に再現性がある者（利き手の2回の測定値の相違が15%未満）。	ManNAc、シアル酸（アセノイラミン酸など）あるいは関連代謝物、IVIG、生体内で代謝されてシアル酸が生成するものをスクリーニング前60日以内に摂取した者。 過去に先の臨床試験において30日以上のSA-ER及び/又はSA-IR治療歴がある者。 スクリーニング前30日以内に治験薬又は治験医療器具を使用した者、あるいは試験のすべての評価が終了する前に治験薬使用が予想される者。	血清トランスアミナーゼ（ALT、AST、γ-GTP）が基準値上限の3倍を超えた者。 血清クレアチニン値が基準値の2倍を超えた者。
		自然経過観察	規定なし	規定なし	規定なし	疾患登録又は自然経過観察試験に参加する患者はベネフィットがあると考えるもの（例えば、ManNAc、IVIG又は生体内で代謝されてシアル酸が生成するもの）の摂取を継続してよく、またGNEミオパチーの治療を検討する治験薬の臨床試験に参加してよい。	規定なし

選択基準においては、年齢の上限を外国第Ⅱ相試験、外国第Ⅱ相延長試験では65歳としていたが、外国第Ⅲ相試験は50歳（試験中に55歳に変更になった）であったため、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では当初の外国第Ⅲ相試験に準じて50歳とした。また、外国自然経過観察試験では上限を設けていなかった。6MWTの歩行距離については、外国第Ⅱ相試験及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では200 m以上歩行できる患者の割合を規定したが、外国第Ⅲ相試験及び外国第Ⅱ相延長試験の新規患者は、すべて200 m以上歩行可能例とした。

また、図 2.7.3.3-1に外国第Ⅱ相試験におけるスクリーニング時6MWTの歩行距離別の予想標準値に対する百分率の比較を示した。上肢筋力は下肢筋力より維持できており、下肢筋肉群の方が上肢筋肉群よりばらつきが大きかった。上下肢ともに6MWTの歩行距離が200 m以上の患者は200 m未満の患者より筋力が維持できていた。最も維持できている下肢筋群は膝伸筋にて測定できる大腿四頭筋であった。これに対して股関節屈筋及び膝屈筋は維持できている筋肉が少なく、200 m未満の患者で筋力の予想標準値に対する百分率の平均は0%に近かった。股関節屈筋は歩行において太ももを前方に動かすのに必要であるため、このような深刻な筋力低下は均衡を大きく損ない、歩行能力を制限することになる。よって、6MWTの歩行距離に基づき被験者を選択することは、上肢筋力合計点数を主要評価項目とするのに、必ずしも適切ではないと考え、国内有効性確認試験ではGNEM-FAS上肢部分の点数が24点以上かつ罹病期間5年以上15年以下で上肢筋力低下を確認できた者を選択基準とすることになった。

スクリーニング時の筋力計の測定の再現性については、測定する筋肉が外国第Ⅱ相試験では肘屈筋及び膝伸筋であり、外国第Ⅲ相試験では肘屈筋のみ、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では肘伸筋との違いはあるが、2回の測定結果が15%未満という点は同じである。治療歴では、自然経過観察試験を除く試験でManNAc、シアル酸（アセノイラミン酸など）あるいは関連代謝物、静注

免疫グロブリン製剤（以下、「IVIG」）、シアル酸を多量に含む栄養補助食品など、生体内で代謝されてシアル酸が生成するものをスクリーニング前 60 日以内に摂取した者を除外する他、外国第Ⅱ相試験、外国第Ⅲ相試験ではスクリーニング前 30 日以内に治験薬又は治験医療器具を使用した者、あるいは試験のすべての評価が終了する前に治験薬使用が予想される者を、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、外国第Ⅲ相試験では過去に先の臨床試験において 30 日以上の SA-ER 及び/又は SA-IR 治療歴がある者を除外し、また外国第Ⅱ相延長試験の新規例ではシアル酸又は ManNAc の治療歴のない者を選択した。スクリーニング時の肝、腎機能検査値について、外国第Ⅱ相試験では血清トランスアミナーゼ（ALT、AST、γ-GTP）が基準値上限の 3 倍を超えた者及び血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL を超えた者を、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び外国第Ⅲ相試験では肝機能（AST、ALT、γ-GTP）検査値が年齢、性別における基準値上限の 3 倍を超えた者及び血清クレアチニン値が基準値の 2 倍を超えた者をそれぞれ除外した。



略号: Abd = 外転筋; Ad = 内転筋; Elb = 肘;Ext = 伸展筋; Flx = 屈筋; HHD = 筋力計; Shldr= 肩

図 2.7.3.3-1 外国第Ⅱ相試験のスクリーニング時 6MWT の歩行距離別の予想標準値に対する百分率の比較

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 上肢筋力合計点数

プラセボ対照二重盲検試験の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、国内有効性確認試験、外国第Ⅱ相試験、外国第Ⅱ相延長試験、外国第Ⅲ相試験のいずれにおいても、主要評価項目は上肢筋力合計点数であった。

表 2.7.3.3-3 に上肢筋力合計点数及びそれを構成する各筋群の筋力の投与前後の変化量又はその投与群間差を示した。

表 2.7.3.3-3 各試験における上肢筋力の変化量又はその投与群間差

実施場所	資料区分	試験番号	群		n	最小二乗平均変化量又はその投与群間差（95%信頼区間）、P 値				
						上肢筋力合計点数	握力	肩外転筋	肘屈筋	肘伸筋
国内	評価資料	第Ⅱ/Ⅲ相	6 g/日 vs PL 検定		15 4	+4.78 (-0.31, 9.87) P=0.0635	+1.2 (-0.7, 3.1) P=0.2003	+2.456 (0.728, 4.185) P=0.0087	+0.961 (-0.720, 2.643) P=0.2403	+0.276 (-1.176, 1.728) P=0.6894
		第Ⅱ/Ⅲ相延長	6 g/日		18	-4.51 (-5.83, -3.18)	-1.2±2.0 （平均値 ±標準偏差）	-0.858±1.386 （平均値 ±標準偏差）	-0.724±1.627 （平均値 ±標準偏差）	-0.474±0.593 （平均値 ±標準偏差）
		有効性確認	6 g/日 vs PL		10 4	+2.510 (-1.720, 6.740)	+1.450 (-0.344, 3.244)	-0.208 (-1.977, 1.562)	+0.395 (-1.247, 2.037)	+0.873 (-0.149, 1.894)
外国	参考資料	第Ⅱ相	24週	6 g/日 vs PL	15 14	+2.33 (0.11, 4.55) P=0.040	+1.51 (0.42, 2.60) —	+0.32 (-0.55, 1.19) —	+0.54 (-0.25, 1.34) —	+0.80 (-0.11, 1.71) —
				3 g/日 vs PL	18 14	+0.59 (-1.74, 2.92) P=0.62	+0.14 (-1.23, 1.51) —	-0.07 (-0.91, 0.78) —	+0.52 (0.04, 1.00) —	+0.45 (-0.24, 1.15) —
			48週	6 g/日 3 g/日 検定	24 23	+3.46 (1.17, 5.75) P=0.031	+0.82 (-0.66, 2.29) —	+1.31 (0.47, 2.16) —	+0.63 (-0.20, 1.46) —	+0.24 (-0.35, 0.83) —
		第Ⅱ相延長	クロスオーバー例 6～12 g/日		37	-7.89 (-10.19, -5.60)	-1.77 (-2.63, -0.90)	-2.794 (-3.614, -1.974)	-1.794 (-2.316, -1.272)	-1.738 (-2.175, -1.301)
			新規例 6～12 g/日		10	-10.84 (-15.84, -5.83)	-3.51 (-5.09, -1.93)	-2.694 (-3.705, -1.684)	-2.313 (-4.009, 0.618)	-2.373 (-3.668, -1.077)
		第Ⅲ相	6 g/日 vs PL 検定		45 43	+0.74 (-1.61, 3.09) P=0.5387	-0.49 (-1.67, 0.70) P=0.4195	+0.50 (-0.56, 1.56) P=0.3577	+0.51 (-0.44, 1.46) P=0.2929	+0.22 (-0.40, 0.85) P=0.4828

最小二乗平均変化量、その 95%信頼区間は試験により求め方が異なり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験は前値等を共変量とした共分散分析、外国試験は前値等を共変量とした GEE モデル、国内有効性確認試験は被験者を変量効果とした混合効果モデルに基づくもの。外国第Ⅱ相延長試験は第 2 部開始から 36 カ月後（第 4 部）まで。
PL：プラセボ

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、SA-ER 群（本剤 6 g/日）において筋力の維持が、プラセボ群において筋力低下が認められ、その差は外国で実施された試験より大きかった（図 2.7.3.3-2）。個々の筋群のなかでは肩外転筋群が上肢筋力合計点数への寄与がもっとも大きかった。

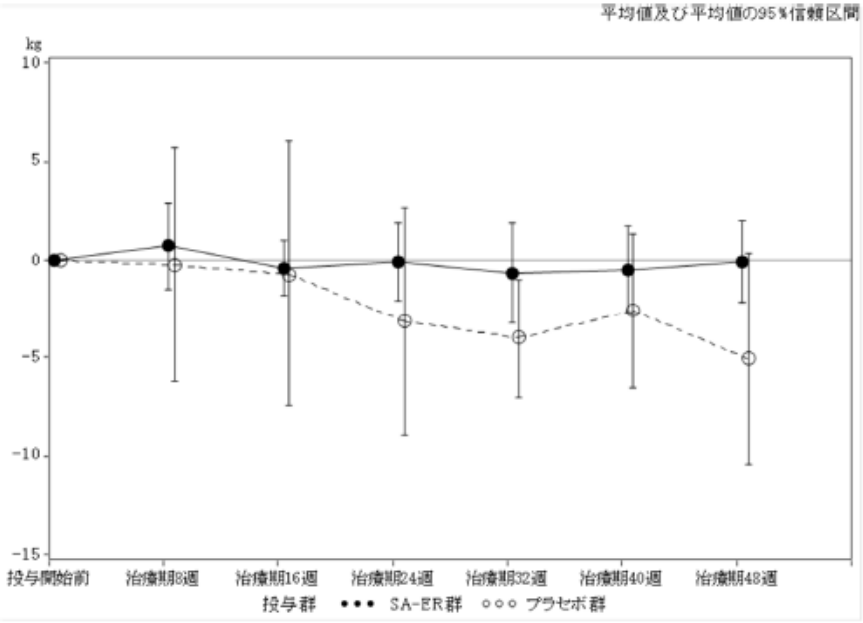
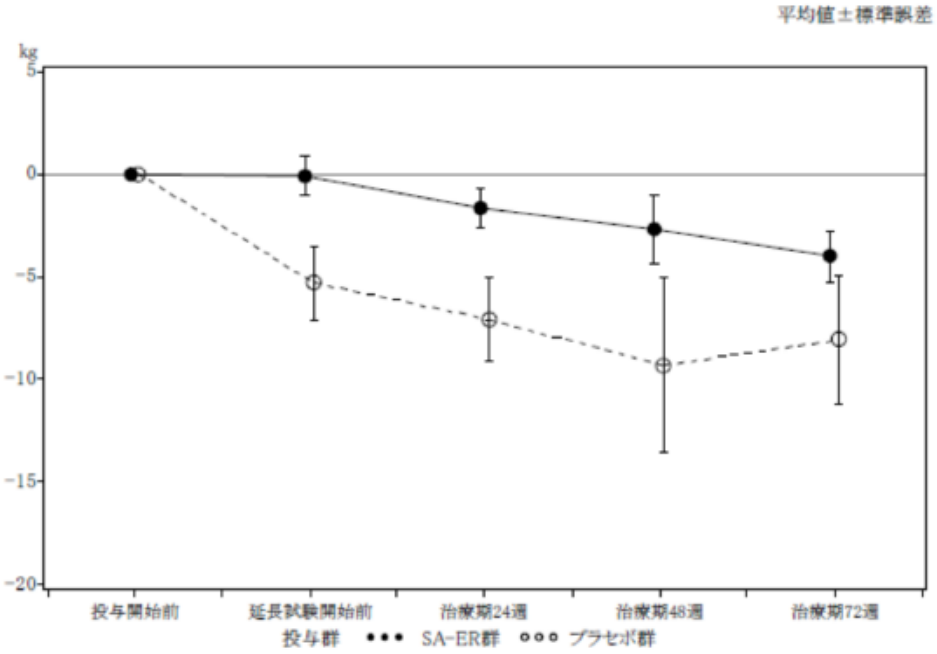


図 2.7.3.3-2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の上肢筋力合計点数の変化量の推移

国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を終了した全 19 例が 72 週間 6 g/日投与を受けた。外国試験と同様に上肢筋力合計点数の変化量の緩やかな低下が認められたが、二重盲検期の SA-ER（6 g/日）群とプラセボ群の延長試験開始時にみられた上肢筋力合計点数の変化量の差は、延長試験終了時にも認められており、有効性が認められると考えた（図 2.7.3.3-3）。



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 2.7.3.3-3 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

国内有効性確認試験では、SA-ER 群が 10 例、プラセボ群が 4 例と少数例の試験ではあったが、SA-ER 群において筋力の維持が、プラセボ群において筋力低下が認められ、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験と同様な結果が得られた（図 2.7.3.3-4）。

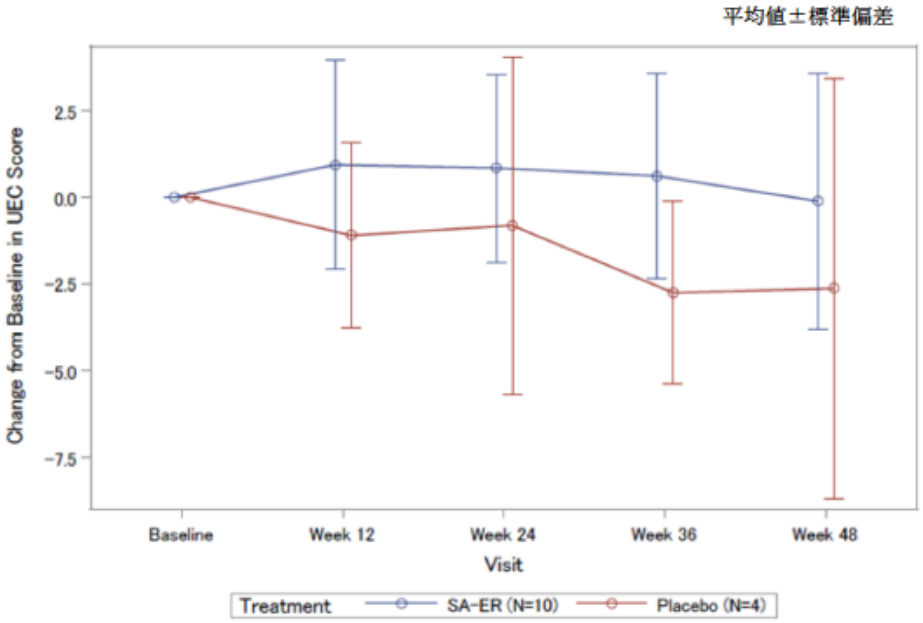
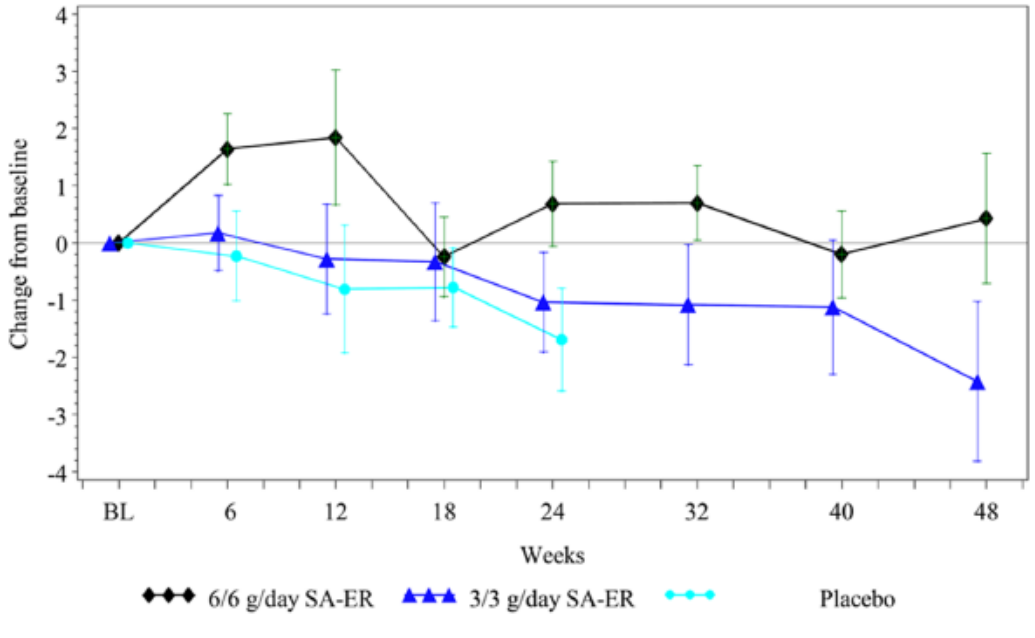


図 2.7.3.3-4 国内有効性確認試験の上肢筋力合計点数変化量の推移

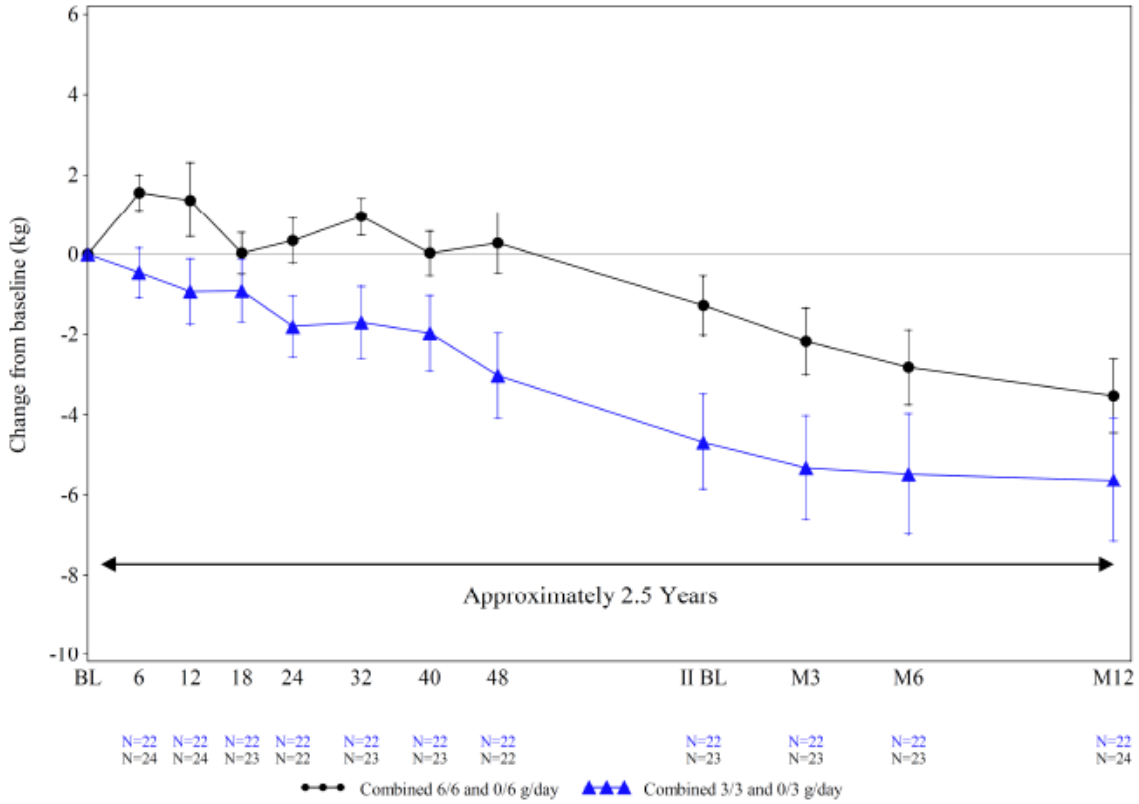
外国第Ⅱ相試験では本剤 6 g/日において、プラセボ、3 g/日に比べ上肢筋力合計点数の低下は抑制されていた（図 2.7.3.3-5）。



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 2.7.3.3-5 外国第Ⅱ相試験の上肢筋力合計点数変化量の推移（最小二乗平均変化量±SE）

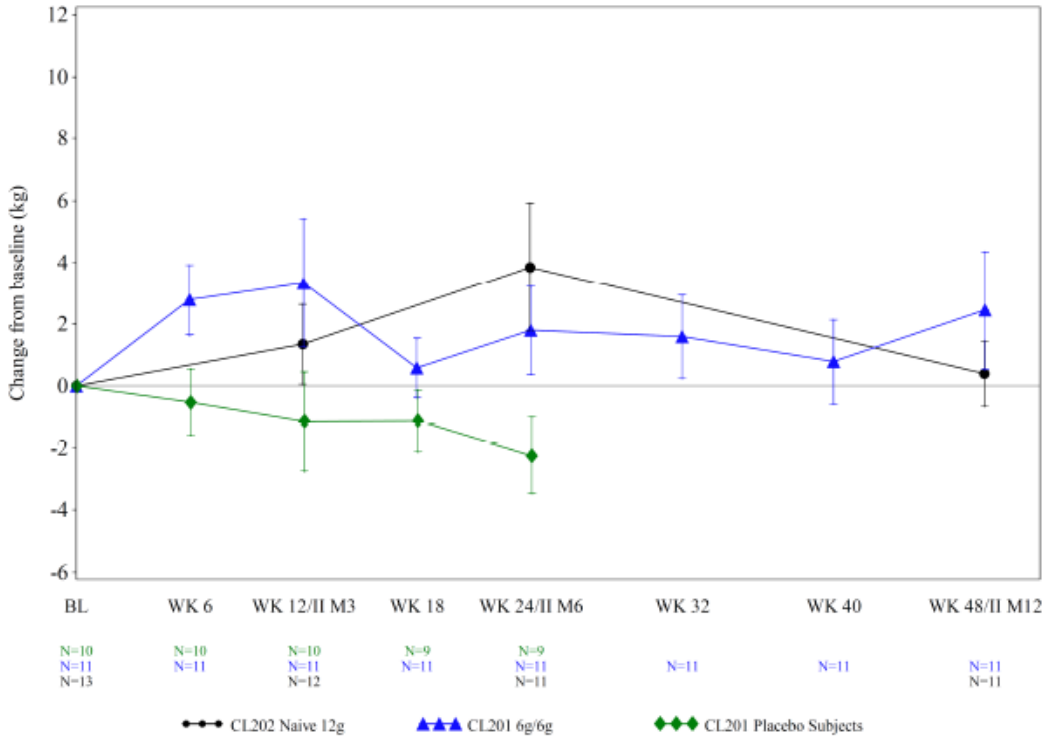
外国第Ⅱ相延長試験では、クロスオーバー例において 6 g/日（第 1 部）に次いで 12 g/日（第 2 部）が継続して投与された。この上肢筋力合計点数の変化量の推移を外国第Ⅱ相試験終了時の 0/6 及び 6/6 を合わせた群と 0/3 及び 3/3 を合わせた群別に検討すると、いずれも緩やかに減少していったが、投与開始から 2 年以上を経た第 2 部終了時にても投与開始前からの両群の変化量の差が大きく縮まることはなかった（図 2.7.3.3-6）。



BL = 外国第Ⅱ相試験の投与前来院；48 = UX001-CL201 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 2.7.3.3-6 外国第Ⅱ相延長試験のクロスオーバー例における統合した治療群ごとの上肢筋力合計点数（ITT 解析対象集団）
－外国第Ⅱ相試験の投与前からの変化量の最小二乗平均（±SE）

外国第Ⅱ相試験は 48 週間の二重盲検試験であり、24 週まではプラセボ、3 g/日、6 g/日を、続く 24～48 週は、実薬群は同用量、プラセボ群は実薬のいずれかの用量に無作為に切り替えられ投与された。その延長試験はオープン試験で、外国第Ⅱ相試験を終了した患者に加えて、シアル酸の投与経験のない新規登録例に対しても 12 g/日が投与された。両試験は並行して実施したものではないが、外国第Ⅱ相試験の 24 週間プラセボ投与例、6 g/日の 48 週間投与例、外国第Ⅱ相延長試験の新規登録例（12 g/日、約 48 週間投与）の上肢筋力合計点数変化量の推移を比較した。外国第Ⅱ相試験の 6 g/日投与例、及びその延長試験の新規登録の 12 g/日投与例では外国第Ⅱ相試験のプラセボに比べ、筋力が維持された（図 2.7.3.3-7）。



注：この非並行比較の x 軸の略号は二つの試験の来院時期を示す。中間報告書より転載。

図 2.7.3.3-7 外国第Ⅱ相試験の 48 週間（6 g/日及びプラセボ）又は外国第Ⅱ相延長試験新規例（12 g/日）の上肢筋力合計点数変化量の非並行比較
6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能例（平均値±SE）

表 2.7.3.3-4 に外国第Ⅱ相延長試験におけるクロスオーバー例での上肢筋力合計点数の変化量の推移を示した。上肢筋力合計点数は、二重盲検期では 0/6 及び 6/6 を合わせた群で維持され、0/3 及び 3/3 を合わせた群では低下したが、すべて 6 g/日に切り替えた延長試験の第 1 部では-1.60±2.42 kg と減少し、12 g/日に増量した第 2 部でも-1.59±2.67 kg と減少した。第 2 部は第 1 部の 2 倍以上の治療期間であるが、第 2 部と第 1 部の上肢筋力合計点数の減少の程度は同程度であったため、第 2 部に移行後は減少の程度が抑制されたと推察された。

表 2.7.3.3-4 外国第Ⅱ相延長試験におけるクロスオーバー例での上肢筋力合計点数の変化量

	上肢筋力合計点数の変化量（kg） 平均値±SD（n）	治療期間（日） 平均値±SD（範囲）
第 1 部（6 g/日） 開始時～終了時	-1.60±2.42（45）	163.7±37.97（ 84～245）
第 2 部（12 g/日）開始時～終了時	-1.59±2.67（45）	345.3±13.76（324～384）

注）第 2 部終了時の測定値はあるが、第 1 部開始時、第 2 部開始時の測定値がない 1 例がある。
上肢筋力合計点数の変化量は試験報告書に報告がなかったため、申請者が計算した。

しかしながら、外国第Ⅲ相試験では SA-ER 群（6 g/日）とプラセボ群で上肢筋力合計点数の変化量に差が認められなかった（表 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-5 外国第Ⅲ相試験における上肢筋力合計点数変化量

パラメータ/統計量	SA-ER (n=45)	プラセボ (n=43)	P 値	Hochberg 調整有意水準	有意な差
上肢筋力合計点数 (kg)					
投与開始前　平均 (SD)	55.99 (26.950)	56.31 (29.287)			
48 週最小二乗平均変化量 (SE)	-2.25 (0.77)	-2.99 (0.87)			
[95%CI]	[-3.77, -0.74]	[-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

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、投与前値、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。

2.7.3.3.2.2 負荷上腕挙げ試験、坐位立位変換試験、階段昇り試験

表 2.7.3.3-6 に各試験における負荷上腕挙げ試験、坐位立位変換試験、階段昇り試験の投与開始前後の変化量又はその投与群間差を示した。これらの試験ではプラセボとの差が明らかではなく、全体として筋力の低下が緩やかに認められる結果であった。

表 2.7.3.3-6 各試験における負荷上腕挙げ試験、坐位立位変換試験、階段昇り試験の変化量又はその投与群間差

実施場所	資料区分	試験番号	群	n	最小二乗平均変化量又はその投与群間差 (95%信頼区間)、P 値		
					負荷上腕挙げ試験 (回/30 秒)	坐位立位変換試験 (回/30 秒)	階段昇り試験 (秒)
国内	評価資料	第Ⅱ/Ⅲ相	6 g/日 vs PL 検定	124	-2.41 (-10.86, 6.03) P=0.5421	0.3 (-2.3, 3.0) P=0.7858	未実施
		第Ⅱ/Ⅲ相延長	6 g/日	15	-2.10±4.26 (平均値±標準偏差)	-0.7±2.2 (平均値±標準偏差)	未実施
		有効性確認	6 g/日 vs PL 検定	104	未実施	未実施	未実施
外国	参考資料	第Ⅱ相	24 週 6 g/日 vs PL 検定	15 14	-0.59 (-5.19, 4.01) P=0.80	+0.92 (-0.76, 2.61) P=0.28	-2.14 (-5.79, 1.51) P=0.25
			24 週 3 g/日 vs PL 検定	18 14	+0.35 (-4.45, 5.14) P=0.89	+0.25 (-1.67, 2.17) P=0.80	-2.03 (-5.83, 1.78) P=0.30
			48 週 6 g/日 3 g/日 検定	24 23	+2.37 (-3.23, 7.98) P=0.41	+1.84 (-0.26, 3.93) P=0.086	-2.42 (-8.15, 3.31) P=0.41
		第Ⅱ相延長	クロスオーバー例 6～12 g/日	26	-5.74 (-7.79, -3.68)	未実施	未実施
			新規例 6～12 g/日	5	-5.88 (-14.21, 2.45)		
		第Ⅲ相	6 g/日 vs PL 検定	45 43	-2.76 (-6.27, 0.75) P=0.1235	-0.43 (-1.40, 0.55) P=0.3907	未実施

最小二乗平均変化量、その 95%信頼区間は試験により求め方が異なり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験は前値等を共変量とした共分散分析、外国試験は前値等を共変量とした GEE モデルに基づくもの。外国第Ⅱ相延長試験は第 2 部開始から 36 ヵ月後 (第 4 部) まで。

2.7.3.3.2.3 下肢筋力合計点数

表 2.7.3.3-7 に下肢について投与前後の変化量又はその投与群間差を示した。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、測定値のばらつきが大きく有意な差はないが、プラセボに対して下肢筋力が維持される結果であった。その延長試験では、緩やかに下肢筋力が低下した。

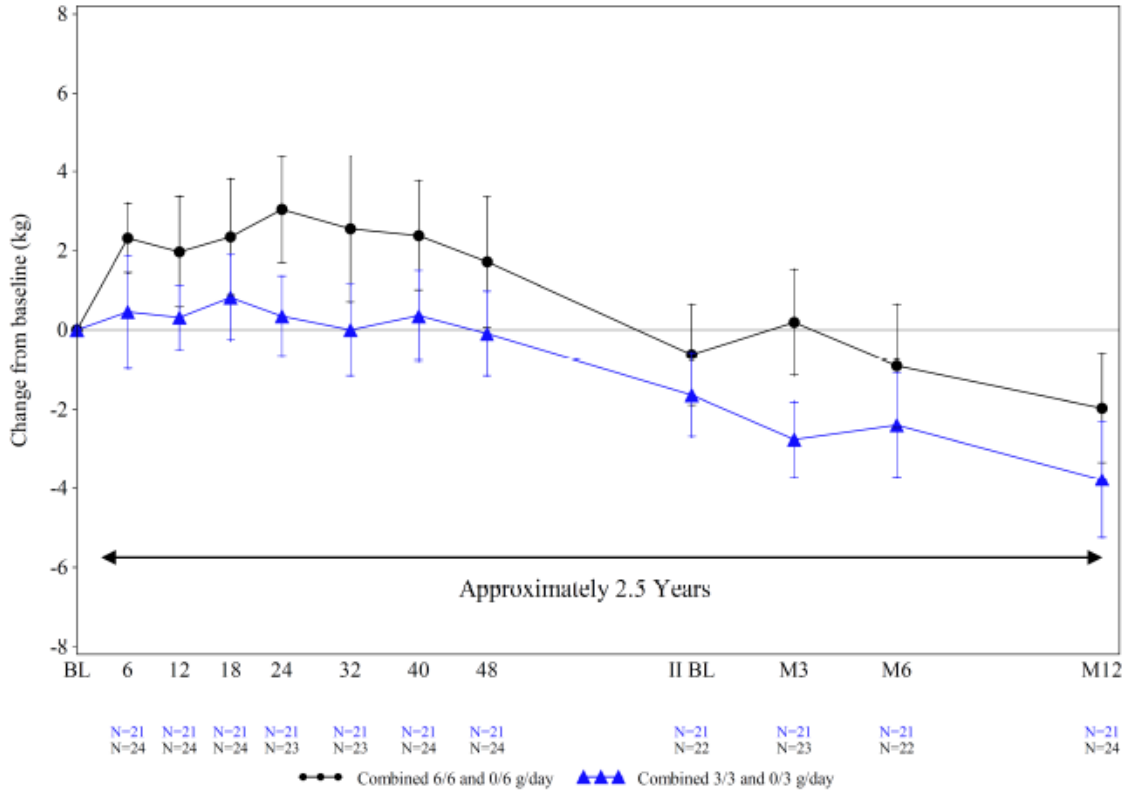
表 2.7.3.3-7 各試験における下肢筋力の変化量又はその投与群間差

実施場所	資料区分	試験番号	群		n	最小二乗平均変化量又はその投与群間差（95%信頼区間）、P値					
						下肢筋力合計点数	股関節外転筋	股関節内転筋	股関節伸筋	股関節屈筋	膝屈筋
国内	評価資料	第Ⅱ/Ⅲ相	6 g/日 vs PL 検定		12 4	7.57 (-3.95, 19.08) P=0.1792	1.953 (-0.451, 4.356) P=0.1033	1.759 (-2.115, 5.634) P=0.3445	1.857 (-2.122, 5.835) P=0.3339	1.282 (-1.484, 4.048) P=0.3369	1.04 (-17.76, 19.85) P=0.9069
		第Ⅱ/Ⅲ相延長	6 g/日		19	-4.13±8.93 (平均値 ±標準偏差)	-0.955±2.784 (平均値 ±標準偏差)	-0.942±1.706 (平均値 ±標準偏差)	-0.311±2.288 (平均値 ±標準偏差)	-0.768±3.902 (平均値 ±標準偏差)	-1.153±1.714 (平均値 ±標準偏差)
		有効性確認	6 g/日 vs PL 検定		10 4	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施
外国	参考資料	第Ⅱ相	24週	6 g/日 vs PL 検定	15 14	+1.06 (-3.04, 5.17) P=0.61	+0.53 (-1.10, 2.17)	-0.22 (-1.20, 0.76)	+1.43 (-0.73, 3.59)	-0.27 (-1.66, 1.13)	+0.32 (-0.38, 1.01)
				3 g/日 vs PL 検定	18 14	+1.52 (-2.34, 5.38) P=0.44	+1.29 (-0.29, 2.87)	+0.12 (-0.84, 1.07)	-0.07 (-1.85, 1.71)	-0.40 (-1.31, 0.52)	+0.15 (-0.45, 0.76)
			48週	6 g/日 3 g/日 検定	24 23	+1.31 (-2.49, 5.10) P=0.50	-0.47 (-2.20, 1.25)	+0.44 (-0.72, 1.61)	+1.60 (-0.16, 3.36)	+0.04 (-1.02 1.11)	+0.11 (-0.49, 0.70)
		第Ⅱ相延長	クロスオーバー例 6～12 g/日		37	-7.53 (-10.05, -5.02)	-0.69 (-2.40, 1.01)	-1.169 (-1.695, -0.643)	-2.375 (-3.446, -1.303)	-1.571 (-2.163, -0.978)	-1.086 (-1.573, -0.599)
			新規例 6～12 g/日		10	-12.94 (-17.86, -8.02)	-3.03 (-4.22, -1.85)	-1.922 (-2.942, -0.902)	-4.382 (-6.414, -2.350)	-1.434 (-2.655, -0.214)	-2.267 (-3.068, -1.466)
		第Ⅲ相	6 g/日 プラセボ 検定		45 43	-1.49 (-5.83, 2.86) P=0.5023	0.30 (-1.07, 1.66) P=0.6683	-0.30 (-1.58, 0.99) P=0.6522	-1.34 (-3.40, 0.72) P=0.2024	0.02 (-1.08, 1.12) P=0.9703	-0.09 (-0.86, 0.68) P=0.8220

最小二乗平均変化量、その 95%信頼区間は試験により求め方が異なり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験は前値等を共変量とした共分散分析、外国試験は前値等を共変量とした GEE モデルに基づくもの。外国第Ⅱ相延長試験は第 2 部開始から 36 ヵ月後（第 4 部）まで。
PL：プラセボ

外国第Ⅱ相試験でも、プラセボに対して下肢筋力が維持された。

外国第Ⅱ相延長試験では、クロスオーバー例において 6 g/日（第 1 部）、次いで 12 g/日（第 2 部）が継続して投与された。下肢筋力合計点数の変化量の推移について外国第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たが、投与開始から 2 年以上を経た第 2 部終了時にても投与開始前からの両群の変化量の差が大きく縮まることはなかった（図 2.7.3.3-8）。



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

図 2.7.3.3-8 外国第Ⅱ相延長試験のクロスオーバー例における統合した治療群ごとの下肢筋力合計点数（ITT 解析対象集団）
－外国第Ⅱ相試験の投与前からの変化量の最小二乗平均（±SE）

表 2.7.3.3-8 に外国第Ⅱ相延長試験におけるクロスオーバー例での下肢筋力合計点数の変化量の推移を示した。下肢筋力合計点数は、二重盲検期は 0/6 及び 6/6 を合わせた群でやや増加し、0/3 及び 3/3 を合わせた群では維持したが、すべて 6 g/日に切り替えた延長試験の第 1 部ではクロスオーバー例全体では-1.71±4.08 kgと減少し、12 g/日に増量した第 2 部でも-1.88±3.67 kgと減少した。第 2 部は第 1 部の 2 倍以上の治療期間であるが、第 2 部と第 1 部の下肢筋力合計点数の減少の程度は同程度であったため、第 2 部に移行後は減少の程度が抑制されたと推察された。

表 2.7.3.3-8 外国第Ⅱ相延長試験におけるクロスオーバー例での下肢筋力合計点数の変化量

	下肢筋力合計点数の変化量（kg） 平均値±SD（n）	治療期間（日） 平均値±SD（範囲）
第 1 部（6 g/日） 開始時～終了時	-1.71±4.08（45）	163.7±37.97（ 84～245）
第 2 部（12 g/日）開始時～終了時	-1.88±3.67（45）	345.3±13.76（324～384）

注）第 2 部終了時の測定値はあるが、第 1 部開始時、第 2 部開始時の測定値がない 1 例がある。
下肢筋力合計点数の変化量は試験報告書に報告がなかったため、申請者が計算した。

2.7.3.3.2.4 膝伸筋の筋力

表 2.7.3.3-9 に膝伸筋の筋力について投与前後の変化量又はその投与群間差を示した。本疾患においては、疾患が進行しても大腿四頭筋は侵されにくいことが知られている。膝伸筋の筋力は大腿四頭筋の筋力を反映するもので他の筋群と異なり、増加又は緩徐な低下が確認できた。

表 2.7.3.3-9 各試験における膝伸筋の筋力の変化量又はその投与群間差

実施場所	資料区分	試験番号	群		n	最小二乗平均変化量又はその投与群間差（95%信頼区間）、P 値
						膝伸筋の筋力（kg）
国内	評価資料	第Ⅱ/Ⅲ相	6 g/日 vs PL 検定		15 4	3.276 (-2.565, 9.117) P=0.2472
		第Ⅱ/Ⅲ相延長	6 g/日		19	0.292±3.023 (平均値±標準偏差)
		有効性確認	6 g/日 vs PL		10 4	2.460 (-2.228, 7.148)
外国	参考資料	第Ⅱ相	24週	6 g/日 vs PL 検定	15 14	+1.65 (-0.91, 4.21) P=0.2074
				3 g/日 vs PL 検定	18 14	+1.22 (-0.65, 3.09) P=0.2021
			48週	6 g/日 3 g/日 検定	24 23	-0.07 (-2.32, 2.18) P=0.9498
		第Ⅱ相	クロスオーバー例 6～12 g/日		37	-0.97 (-2.14, 0.20)
			新規例 6～12 g/日		10	-0.28 (-2.68, 2.13)
		第Ⅲ相	6 g/日 プラセボ 検定		45 43	-0.40 (-2.38, 1.58) P=0.6938

最小二乗平均変化量、その 95%信頼区間は試験により求め方が異なり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験は前値等を共変量とした共分散分析、有効性確認試験は被験者を変量効果とした混合効果モデル、外国試験は前値等を共変量とした GEE モデルに基づくもの。
外国第Ⅱ相延長試験は第 2 部開始から第 4 部終了まで。
PL：プラセボ

2.7.3.3.2.5　6 分間歩行試験（6MWT）、歩行速度試験

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ため 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。また、患者では歩行開始時に脚全体を前に出すのに重要な働きをする股関節屈筋がほとんど失われ、また転倒をおそれるため歩行速度に制約がある。以上から、6MWT は本疾患における治療効果を適切に定量できないと考えた。したがって、国内有効性確認試験では、6MWT を選択基準や評価に使用しないこととした。

表 2.7.3.3-10 に 6MWT の歩行距離について投与前後の変化量又はその投与群間差を示した。

外国第Ⅱ相試験では 24 週時、48 週時のいずれにおいても投与前後の歩行距離の変化量、歩行速度（快適な速度、最高速度）に投与群間に差はみられなかった。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び外国第Ⅲ相試験の 6MWT の歩行距離は、プラセボとの差は認められなかった。オープン試験の国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験、外国第Ⅱ相延長試験では、長期投与期間で 6MWT の歩行距離の低下が認められた。

表 2.7.3.3-10 各試験における 6 分間歩行試験（6MWT）の変化量又はその投与群間差

実施場所	資料区分	試験番号	群		n	最小二乗平均変化量又はその投与群間差（95%信頼区間）、P 値		
						6 分間歩行試験（m）	歩行速度試験（快適な速度、cm/s）	歩行速度試験（最高速度、cm/s）
国内	評価資料	第Ⅱ/Ⅲ相	6 g/日 vs PL 検定		15 4	-4.26 (-9.26, 0.73) P=0.0885	未実施	未実施
		第Ⅱ/Ⅲ相延長	6 g/日		16	-29.50±43.70 (平均値±標準偏差)	未実施	未実施
		有効性確認	6 g/日 vs PL 検定		10 4	未実施	未実施	未実施
外国	参考資料	第Ⅱ相	24 週	6 g/日 vs PL 検定 3 g/日 vs PL 検定	15 14 18 14	+0.53 (-16.45, 17.52) P=0.95 -6.65 (-23.70, 10.39) P=0.44	+0.64 (-9.48, -10.76) P=0.90 -5.19 (-15.70, 0.32) P=0.33	+1.65 (-8.86, 12.16) P=0.76 -6.16 (-16.21, 3.89) P=0.23
			48 週	6 g/日 3 g/日 検定	24 23	+2.41 (-14.30, 19.12) P=0.78	+1.51 (-5.03, 8.06) P=0.65	+2.01 (-5.24, 9.26) P=0.59
		第Ⅱ相延長	クロスオーバー例 6～12 g/日		36	-39.7 (-51.4, -28.0)	-10.93 (-15.81, -6.05)	-19.2 (-24.9, -13.5)
			新規例 6～12 g/日		9	-70.9 (-112.1, -29.8)	-17.77 (-28.19, -7.35)	-25.5 (-39.4, -11.6)
		第Ⅲ相	6 g/日 プラセボ 検定		45 43	-10.98 (-27.64, 5.68) P=0.1964	未実施	未実施

最小二乗平均変化量、その 95%信頼区間は試験により求め方が異なり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験は前値等を共変量とした共分散分析、外国試験は前値等を共変量とした GEE モデルに基づくもの。外国第Ⅱ相延長試験は第 2 部開始から 36 ヵ月後（第 4 部）まで。
PL：プラセボ

2.7.3.3.2.6 GNE ミオパチー機能活動尺度（GNEM-FAS）

表 2.7.3.3-11 に各試験における GNEM-FAS の変化量又はその投与群間差を示した。GNEM-FAS は本疾患のために筋力の関わる機能への影響を評価するために開発された、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尺度であり、高得点ほど自立度が高いと評価される。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、測定値のばらつきが大きく、有意な差はないが、プラセボに対して機能が維持される結果であった。その延長試験では、緩やかに機能が低下した。

表 2.7.3.3-11 各試験における GNE ミオパチー機能活動尺度の変化量又はその投与群間差

実施場所	資料区分	試験番号	群	n	最小二乗平均変化量又はその投与群間差（95%信頼区間）、P 値			
					総点	動作点数	上肢点数	自己管理点数
国内	評価資料	第Ⅱ/Ⅲ相	6 g/日 vs PL 検定	15 4	2.5 (-3.8,8.9) P=0.4077	-0.7 (-4.2,2.7) P=0.6624	1.1 (-1.7,3.8) P=0.4247	2.1 (-0.3,4.4) P=0.0842
		第Ⅱ/Ⅲ相延長	6 g/日	19	-4.1±3.8 （平均値 ±標準偏差）	-2.0±2.1 （平均値 ±標準偏差）	-1.0±1.2 （平均値 ±標準偏差）	-1.1±2.0 （平均値 ±標準偏差）
		有効性確認	6 g/日 vs PL	10 4	+2.8 (-1.6,7.1)	+1.5 (-0.6,3.5)	+1.6 (-0.1,3.3)	-0.3 (-1.9,1.3)
外国	参考資料	第Ⅱ相	24 週 6 g/日 vs PL 検定	15 14	-0.99 (-6.29, 4.31) P=0.71	+0.82 (-1.34, 2.97) P=0.45	-0.78 (-2.97, 1.41) P=0.48	-0.74 (-3.10, 1.62) P=0.53
			24 週 3 g/日 vs PL 検定	18 14	-4.15 (-9.29, 0.98) P=0.11	-1.87 (-3.97, 0.24) P=0.081	-1.27 (-3.40, 0.85) P=0.23	-1.13 (-3.39, 1.13) P=0.32
			48 週 6 g/日 3 g/日 検定	24 23	+4.03 (-0.60, 8.66) P=0.086	+1.77 (-0.27, 3.81) P=0.087	+1.86 (-0.34, 4.05) P=0.096	+0.71 (-0.96, 2.37) P=0.40
		第Ⅱ相延長	クロスオーバー例 6～12 g/日	39	-4.98 (-6.95,-3.01)	-2.24 (-3.09,-1.38)	-1.56 (-2.57,-0.55)	-1.15 (-2.02,-0.29)
			新規例 6～12 g/日	10	-11.44 (-15.41,-7.47)	-5.25 (-7.19,-3.30)	-4.49 (-6.12,-2.86)	-1.67 (-2.86,-0.49)
		第Ⅲ相	6 g/日 プラセボ 検定	45 43	-0.57 (-2.92,1.77) 0.6328	-0.72 (-2.01,0.57) P=0.2739	-0.32 (-1.39,0.75) P=0.5608	0.35 (-0.57,1.26) P=0.4578

最小二乗平均変化量、その 95%信頼区間は試験により求め方が異なり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験は前値等を共変量とした共分散分析、有効性確認試験は被験者を変量効果とした混合効果モデル、外国試験は前値等を共変量とした GEE モデルに基づくもの。
外国第Ⅱ相試験は第 2 部開始から 36 ヵ月後（第 4 部）まで。
PL：プラセボ

2.7.3.3.2.7 神経筋疾患患者の QOL アンケート(INQoL)

表 2.7.3.3-12 に各試験における INQoL の変化量又はその投与群間差を示した。INQoL は、筋疾患を持つ成人向けに開発された健康関連の QOL アンケートであり、高得点ほど筋疾患が与える影響が大きいことを示す。表より、ばらつきが大きく一定の傾向がみられていないと考えた。

表 2.7.3.3-12 各試験における神経筋疾患患者の QOL アンケートの変化量又はその投与群間差

実施場所	資料区分	試験番号	群	n	最小二乗平均変化量又はその投与群間差（95%信頼区間）、P 値				
					総点数	筋力低下	こわばり	痛み	疲れ
国内	評価資料	第Ⅱ/Ⅲ相	6 g/日 vs PL 検定	15 4	0.60 (-18.80, 20.00) P=0.9480	未集計	未集計	未集計	未集計
		第Ⅱ/Ⅲ相延長	6 g/日	19	2.51±7.13 (平均値 ±標準偏差)	未集計	未集計	未集計	未集計
		有効性確認	6 g/日 vs PL 検定	10 4	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施
外国	参考資料	第Ⅱ相	24 週 6 g/日 vs PL 検定	15 14	2.15 (-6.55, 10.86) P=0.62	-4.91 (-17.79, 7.97) P=0.45	-7.20 (-20.98, 6.57) P=0.30	-7.13 (-22.09, 7.84) P=0.34	0.31 (-14.47, 15.08) P=0.97
			24 週 3 g/日 vs PL 検定	18 14	-4.72 (-12.6, 3.16) P=0.23	7.29 (-4.61, 19.19) P=0.22	3.09 (-10.15, 16.33) P=0.64	-14.58 (-29.30, 0.14) P=0.052	-14.60 (-29.04, -0.17) P=0.048
			48 週 6 g/日 3 g/日 検定	24 23	-5.88 (-14.60, 2.84) P=0.18	-8.46 (-19.30, 2.38) P=0.12	-3.81 (-14.86, 7.25) P=0.49	-6.00 (-18.03, 6.04) P=0.32	3.16 (-10.19, 16.50) P=0.64
		第Ⅱ相延長	クロスオーバー例 6～12 g/日	39	未実施				
			新規例 6～12 g/日	10					
		第Ⅲ相	6 g/日 プラセボ 検定	45 43	-1.70 (-7.42, 4.02) P=0.5602	2.30 (-3.32, 7.92) P=0.4230	-5.07 (-12.47, 2.32) P=0.1786	-2.42 (-11.54, 6.70) P=0.6027	-2.44 (-10.47, 5.59) P=0.5522

最小二乗平均変化量、その 95%信頼区間は試験により求め方が異なり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験は前値等を共変量とした共分散分析、外国試験は前値等を共変量とした GEE モデルに基づくもの。
注）INQoL は各項目最高 100 点で高値ほど QoL が低い。個々の評価尺度については症状部門の尺度について表記した。
PL：プラセボ

2.7.3.3.2.8 クレアチンキナーゼ（CK）

表 2.7.3.3-13 に各試験における CK の前後値と変化量又はその投与群間差を示した。CK は多くの筋障害の筋肉損傷の生化学指標である。GNE ミオパチー患者では、初期に上昇するが、筋肉が減少するとかえって低下するため、必ずしも CK 値の低下が疾患の治癒を示すものではなく、試験により上昇あるいは低下しており、一定の傾向がみられなかった。

表 2.7.3.3-13 各試験におけるクレアチンキナーゼ（CK）の変化量又はその投与群間差

実施場所	資料区分	試験番号	群		n	前値（平均値±SD）(U/L)	後値（平均値±SD）(U/L)	最小二乗平均変化量又はその投与群間差 (95%信頼区間)、P 値
国内	評価資料	第Ⅱ/Ⅲ相	6 g/日 vs PL		15 4	570.0±483.6 670.8±408.9	558.9±524.0 531.8±325.1	126.4 (-167.4, 420.2) P=0.3716
		第Ⅱ/Ⅲ相延長	6 g/日		19	553.3±480.7	629.8±575.1	76.5±187.8 (平均値±標準偏差)
外国	参考資料	第Ⅱ相	24 週	6 g/日 vs PL 検定	15 14	371.3±327.0 354.4±411.4	344.4±286.5 393.0±480.6	-65.8 (-143.3, 11.8) P=0.0966
				3 g/日 vs PL 検定	18 14	404.0±362.8 354.4±411.4	426.8±407.3 393.0±480.6	-30.0 (-100.5, 40.6) P=0.4051
			48 週	6 g/日	24	386.8±391.2	336.0±318.4	-2.7 (-36.6, 31.3)
				3 g/日	22	378.5±338.0	366.6±313.5	-12.0 (-49.5, 25.6)
		第Ⅱ相延長	クロスオーバー例 6～12 g/日		46	346.02±313.968	347.98±317.740	-12.2 (-35.1, 10.6)
			新規例 6～12 g/日		11	354.00±207.784	416.64±344.790	62.6 (-4.3, 129.5)
		第Ⅲ相	6 g/日 プラセボ 検定		45 43	565.4±426.85 461.7±349.55	539.0±303.37 402.2±324.69	+54.29 (-23.09, 131.67) P=0.1691

最小二乗平均変化量、その 95%信頼区間は試験により求め方が異なり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験は前値等を共変量とした共分散分析、外国試験は前値等を共変量とした GEE モデルに基づくもの。外国第Ⅱ相試験は第 2 部開始から 12 ヵ月後まで。
PL：プラセボ

2.7.3.3.3 本剤の有効性についての考察

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

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

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

1) 筋力の極端な高値例から比較的低い例まで幅広い筋力の被験者を対象にし、試験期間中の筋力低下の個体差が大きいと考えられたこと
2) 参加国、参加施設を外国第Ⅱ相試験から増やしたことから、有効性評価に関わる測定値のばらつきが大きく、また遺伝子型の違う被験者が多く組み入れられたと推察されること

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

2.7.3.3.3.1 国内外のプラセボ対照二重盲検試験の有効性について

(1) 主要評価項目又は上肢筋力合計点数変化量

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

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、上肢筋力合計点数の最終評価時点（治療期48週）の変化量の平均値（95%信頼区間）が、SA-ER群で-0.08 kg（-2.13～1.97）、プラセボ群で-5.08 kg（-10.45～0.30）であった。最終評価時点の上肢筋力合計点数は、プラセボ群に比しSA-ER群の低下が小さ

く、共分散分析での群間差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、4.78 kg（-0.31～9.87）であり（p=0.0635）、GEE 反復測定解析では 4.69 kg（1.84～7.54）であった（p=0.0013）。また、上肢筋力合計点数の推移をみても、SA-ER 群は試験期間中、低下が抑制されていたが、プラセボ群では低下が認められていた。試験期間中の上肢筋力合計点数変化量の推移を図 2.7.3.3-9 に示した。

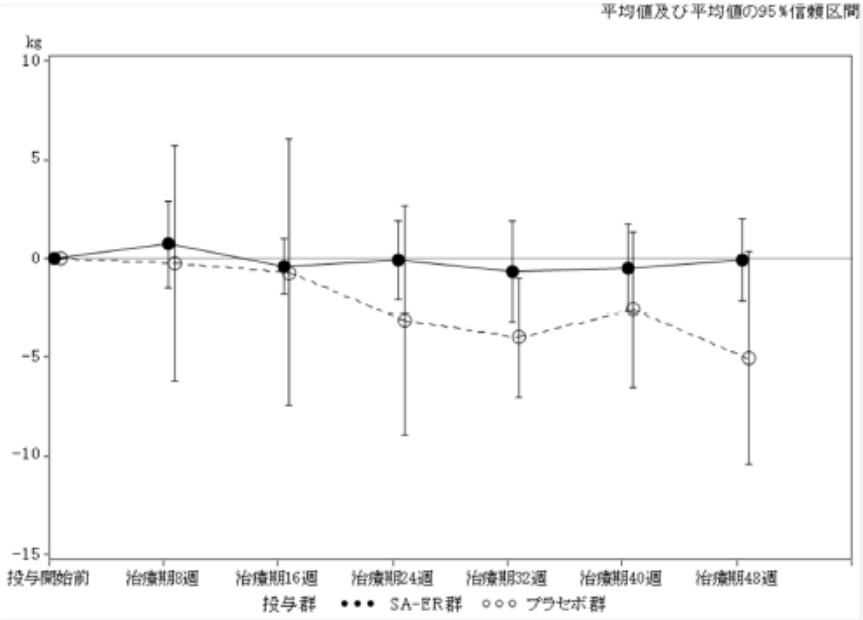
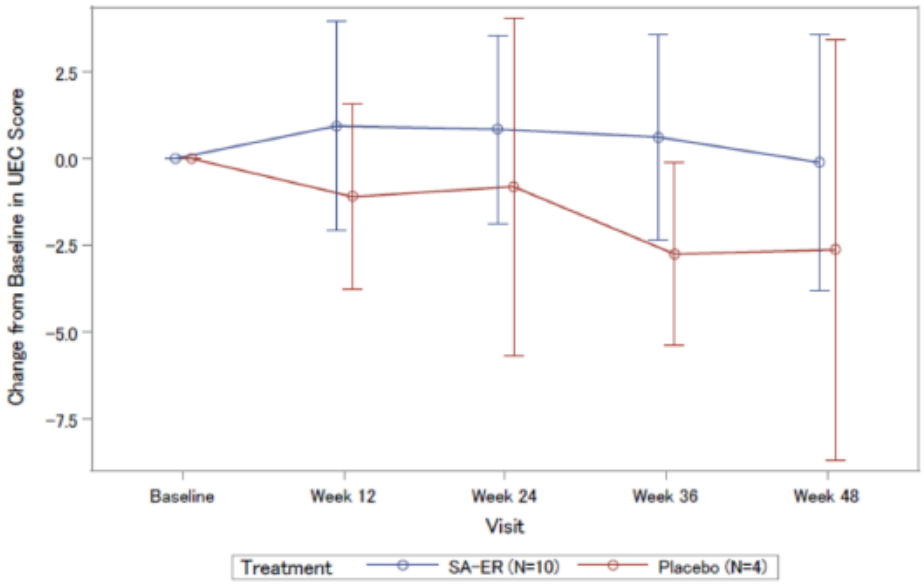


図 2.7.3.3-9 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の上肢筋力合計点数の変化量の推移

国内有効性確認試験では、ベースライン（0 週）からの変化量を目的変数、時点、投与群及び時点と投与群の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより、被験者内の相関を考慮した解析を行い、各投与群の時点別（12 週、24 週、36 週及び 48 週）の変化量及びその群間差と 95%信頼区間を推定した。48 週時の上肢筋力合計点数変化量（平均値±標準誤差）は、SA-ER 群で-0.115±1.091 kg（平均値±標準誤差）、プラセボ群で-2.625 kg±1.726 kg であり、その差及び 95%信頼区間は 2.510（-1.720～6.740）kgであった。また、上肢筋力合計点数の推移をみても、SA-ER 群は試験期間中低下が抑制されていたが、プラセボ群では低下が認められていた。試験期間中の上肢筋力合計点数変化量の推移を図 2.7.3.3-10 に示した。



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

図 2.7.3.3-10 国内有効性確認試験の上肢筋力合計点数変化量の推移（平均値±標準偏差）

外国第Ⅱ相試験のプラセボ対照期間（投与開始から 24 週まで）では、上肢筋力合計点数の投与前からの最小二乗平均変化量が本剤 6 g/日、3 g/日、プラセボの順に低下し、用量相関が認められた。プラセボ及び本剤 3 g/日群（24 週でプラセボに対して+0.59 kgの増加、P=0.62）で減少したのに対し、本剤 6 g/日群では、最初は増加傾向を示し、その後は安定的に推移し、24 週でプラセボに対して+2.33 kgの増加を示した（P=0.040）。なお、本剤の有効性を初めて検討した外国第Ⅱ相試験の中では上肢筋力合計点数変化量は主要評価項目の扱いではないが、他の試験と同様に本項に示した。試験期間中の上肢筋力合計点数変化量の推移を図 2.7.3.3-11 に示した。

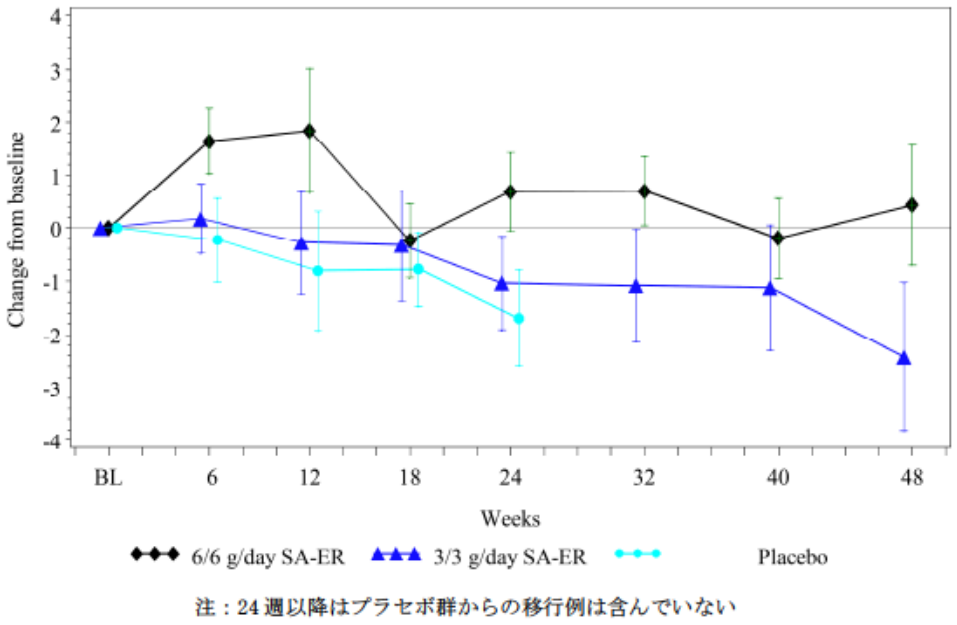


図 2.7.3.3-11 外国第Ⅱ相試験の上肢筋力合計点数変化量の投与前値からの推移（最小二乗平均変化量±SE）

外国第Ⅲ相試験では、上肢筋力合計点数の投与開始前から 48 週までの最小二乗平均変化量及びその 95%信頼区間[CI]は SA-ER 群（-2.3［-3.8, -0.7］kg）、プラセボ群（-3.0[-4.7, -1.3] kg）であり、有意な差は認められなかった（最小二乗平均変化量の差：0.7[-1.6, 3.1］kg ；P=0.5387）。試験期間中の上肢筋力合計点数変化量の推移を図 2.7.3.3-12 に示した。

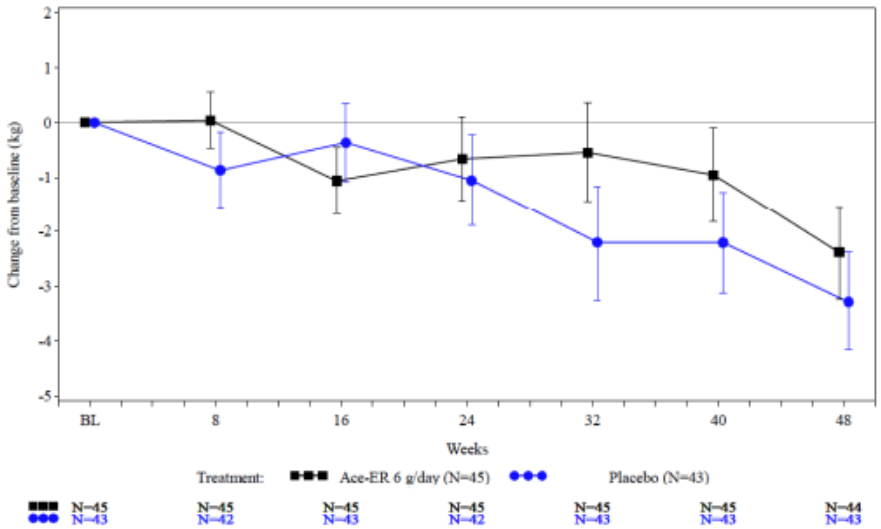


図 2.7.3.3-12 外国第Ⅲ相試験の上肢筋力合計点数の投与開始前からの変化量平均値（±SE）の推移（主要解析対象集団）

(2) 主要評価項目以外の項目

1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

図 2.7.3.3-13、図 2.7.3.3-14、図 2.7.3.3-15 に副次評価項目、三次評価項目について SA-ER 群（6 g/日）とプラセボ群の比較を示した。副次評価項目では GNEM-FAS 上肢部分の点数、下肢筋力合計点数、坐位立位変換回数、負荷上腕挙げ回数、膝伸筋筋力及びその予想標準値に対する割合において、また三次評価項目においても、ほとんどの評価項目で SA-ER 群がプラセボ群に優る結果となり、主要評価項目の結果が裏付けられたものと考えた。また、SA-ER 群にペットボトルの蓋が開けられるようになった、より遠方まで、あるいはより早く歩けるようになった症例が認められた。

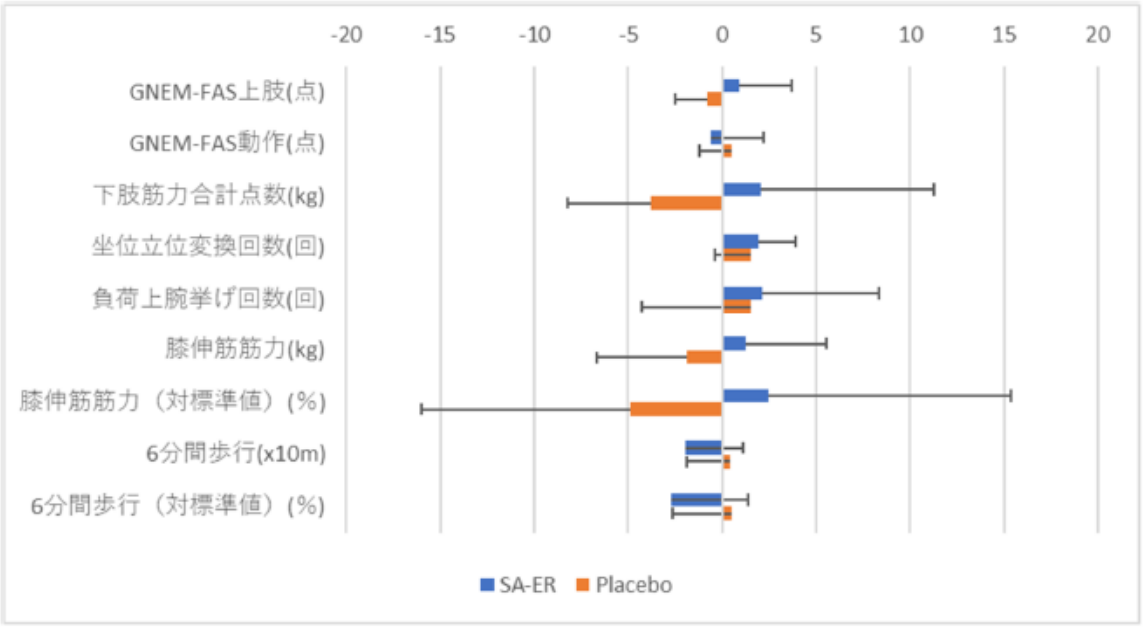


図 2.7.3.3-13 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の副次評価項目（48 週の変化量）の平均値及び標準偏差

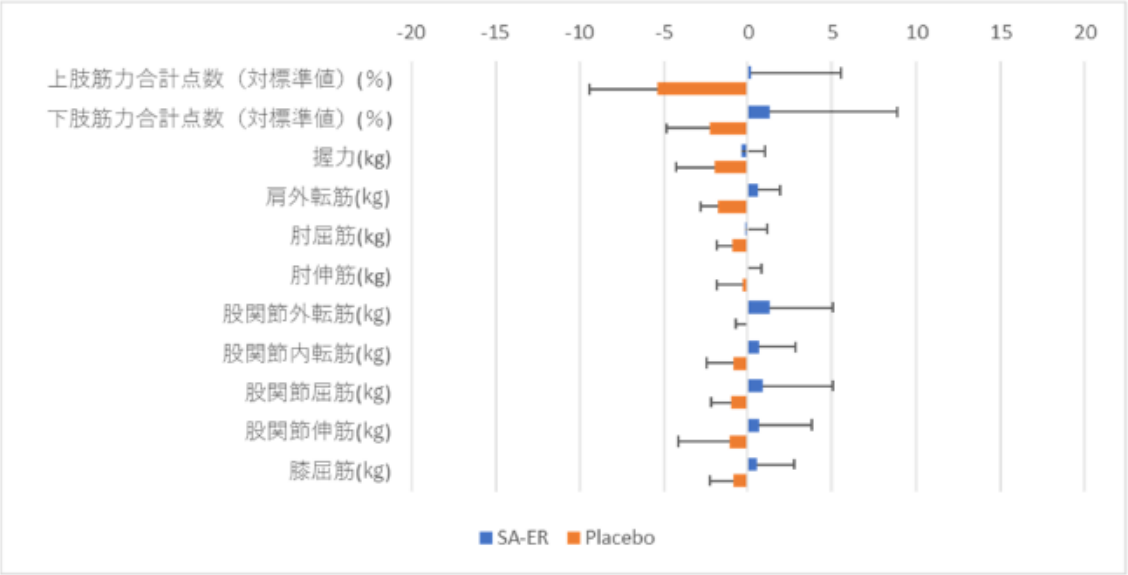


図 2.7.3.3-14 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の三次評価項目（48 週の変化量）の平均値及び標準偏差(1)

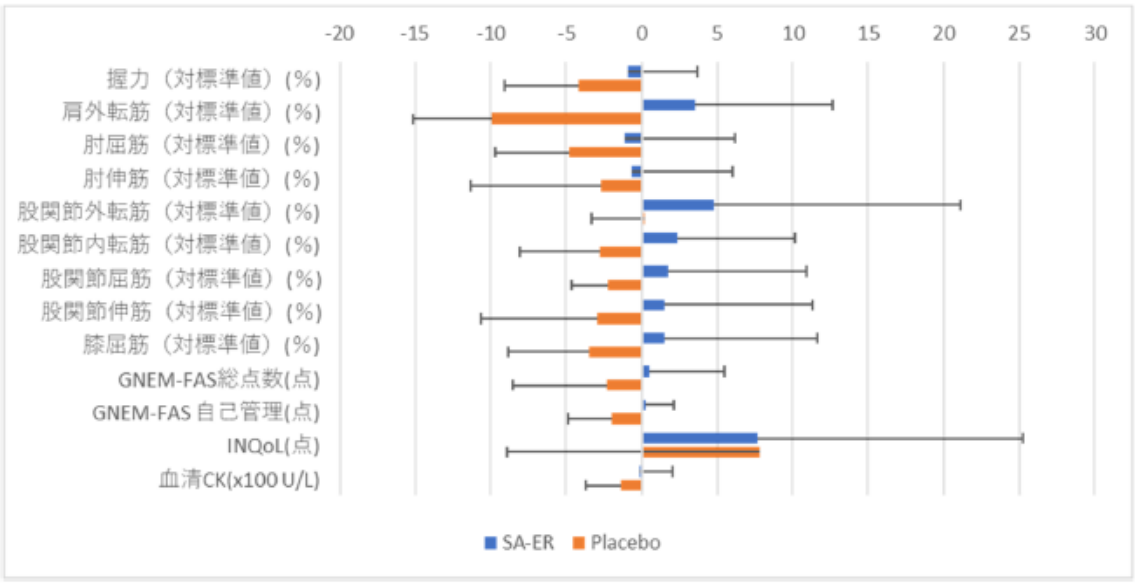


図 2.7.3.3-15 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の三次評価項目（48 週の変化量）の平均値及び標準偏差(2)

2） 国内有効性確認試験

重要な副次評価項目

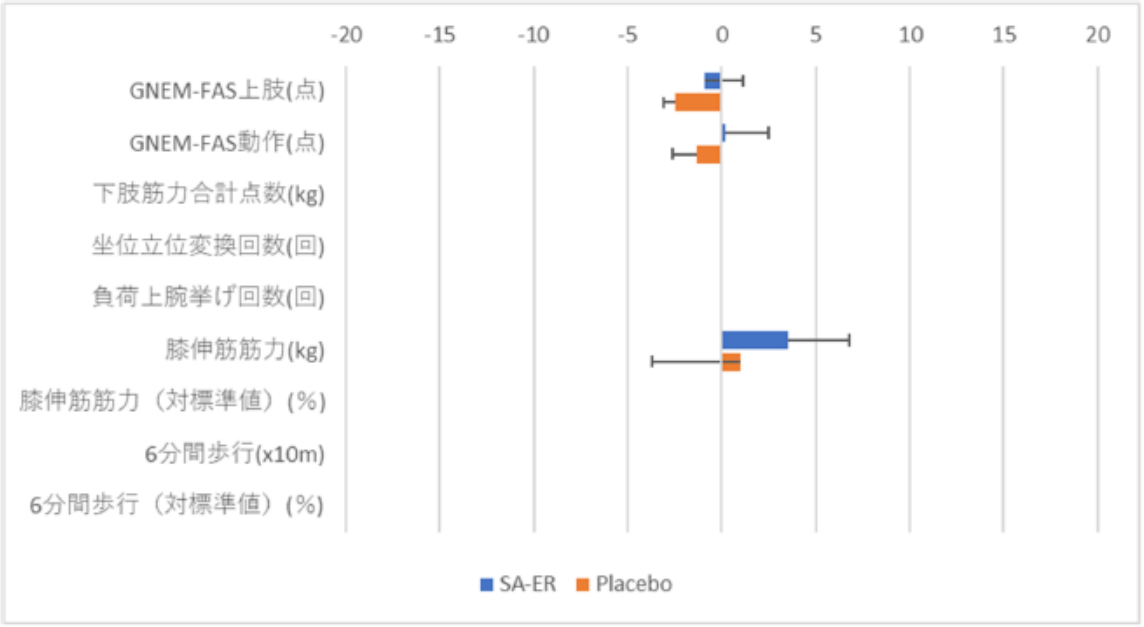
徒手筋力検査、握力の試験開始前の推移と試験開始後との比較、本試験開始までと試験開始後の上肢筋力合計点数変化量の比較（前治験に参加した 4 例のみ）、試験開始後の上肢筋力合計点数変化量の実薬非投与例の推移の平均値との比較、その他の副次評価項目の 4 項目に基づき判定した治験責任（分担）医師による総合判定の有効率は、SA-ER 群が 70%（7/10 例）、プラセボ群が 50%（2/4 例）であった（表 2.7.3.3-14）。

表 2.7.3.3-14 治験責任（分担）医師による総合判定（48 週）

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

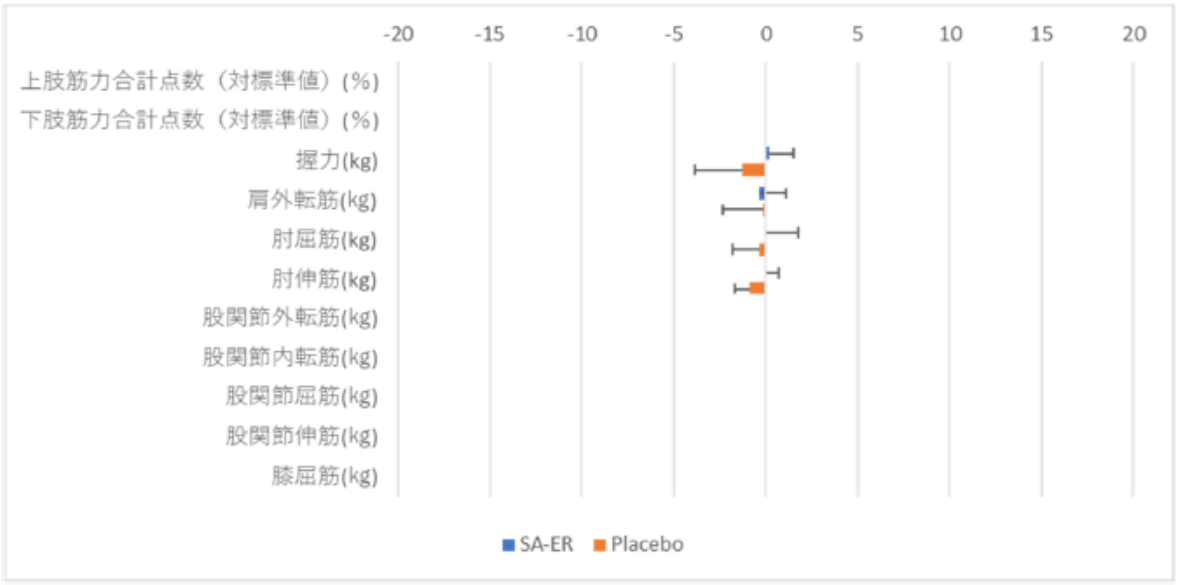
その他の副次評価項目

図 2.7.3.3-16、図 2.7.3.3-17、図 2.7.3.3-18 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。



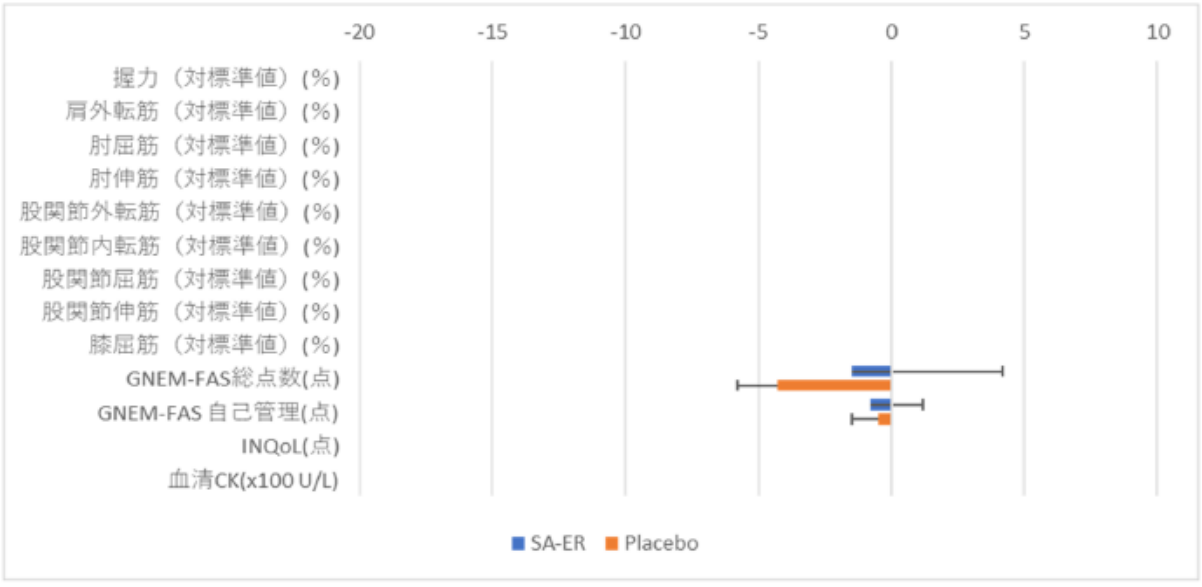
注）棒グラフのない項目は未測定。

図 2.7.3.3-16 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 2.7.3.3-17 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 2.7.3.3-18 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悪化の報告が散見された（表 2.7.3.3-15）。

表 2.7.3.3-15 被験者からの聞き取りによる症状の変化

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

＊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
				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。	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*	-	-	-	-
	L*	以前よりも日常生活で疲れにくくなった。食事中の疲労も減ったこともあり、食事量が増え、体重が増えた。家事でも疲れが減り、休みを入れずに進められるようになった。 具体的に、朝食後、食器の片づけ、テーブル拭き、そうじ機、トイレ、風呂そうじ、洗濯物が休みなく一気にできるようになった。 以前は、洗濯物の前に休憩が必要だった。	HAL実施後、疲れにくくなった。膝伸展がしやすくなった。以前は、HAL後はぐったりするくらい疲れてた。家事をしていても連続でできるようになってきた。ホイスト使いながらHAL（10分x3セット)、1クール：9回（1週2回)	HALは今回はやってない。(前回から) ジャムのびんが開けられた。	ジャムのびんをねばらず開けられるようになった。 通院リハ先で立ち上がりが少し遅くなった。 体力的に少し余裕が出てきた。
	M*	-	-	-	-
	N*	右手指が少し動かしやすくなって、握る力が強くなった気がするとの日記記載あり。	6月頃より、毎回ではないが、ペットボトルのふたを開ける動作がしやすくなった。	10月上旬より両手とも動かしやすくなった。足も少し軽く感じるようになった。	-

3) 外国第Ⅱ相試験

図 2.7.3.3-19、図 2.7.3.3-20、図 2.7.3.3-21 に、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を示した。SA-ER 群は有効性が示唆された 6 g/日投与群を示した。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。

＊新薬承認情報提供時に置換

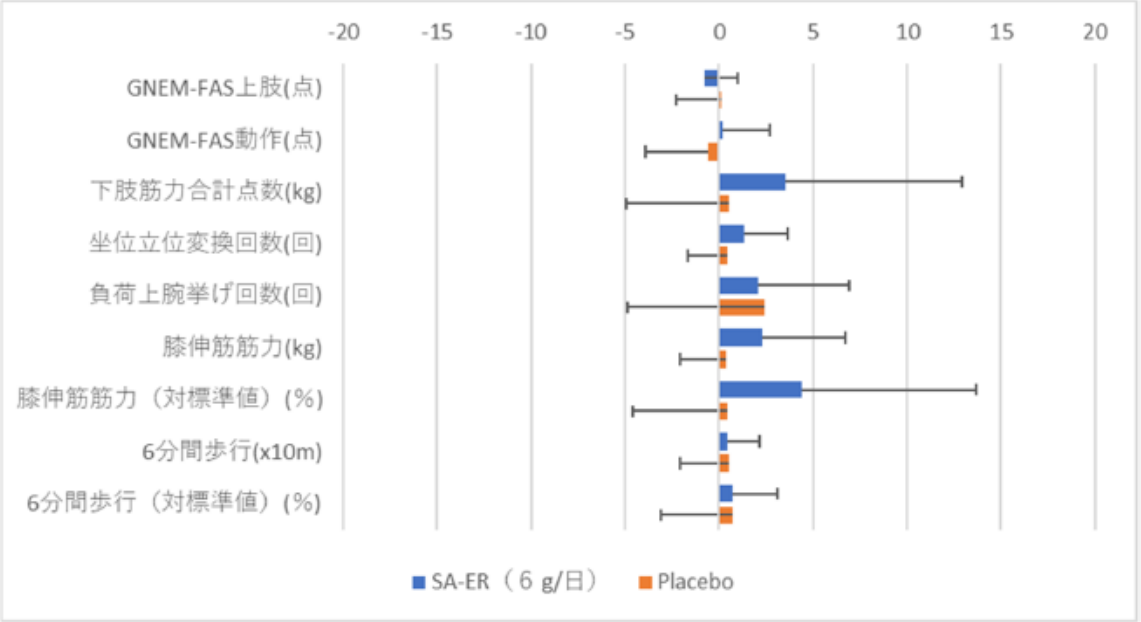
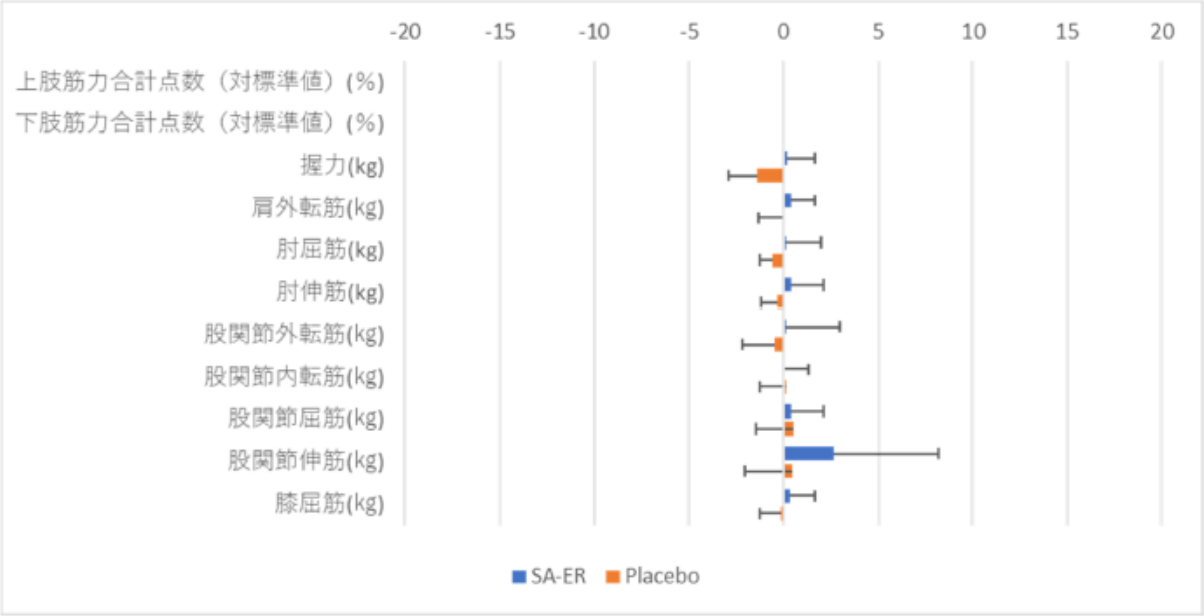


図 2.7.3.3-19 外国第Ⅱ相試験の上肢筋力合計点数変化量以外の有効性評価項目（24 週変化量）の平均値及び標準偏差(1)



注）棒グラフのない項目は未測定。

図 2.7.3.3-20 外国第Ⅱ相試験の上肢筋力合計点数変化量以外の有効性評価項目（24 週変化量）の平均値及び標準偏差（2）

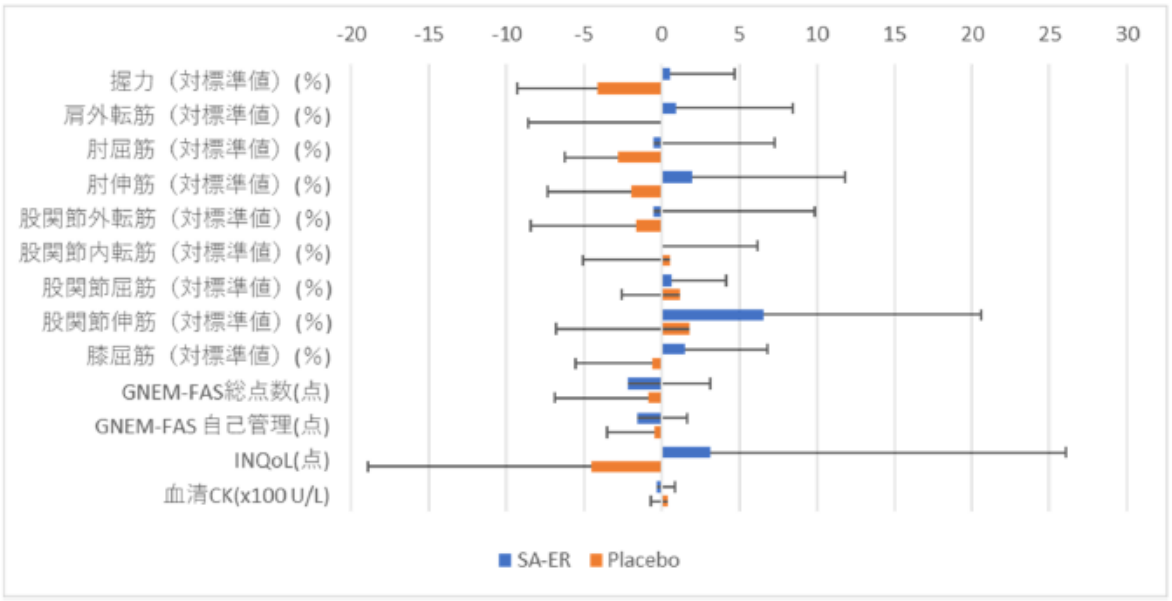
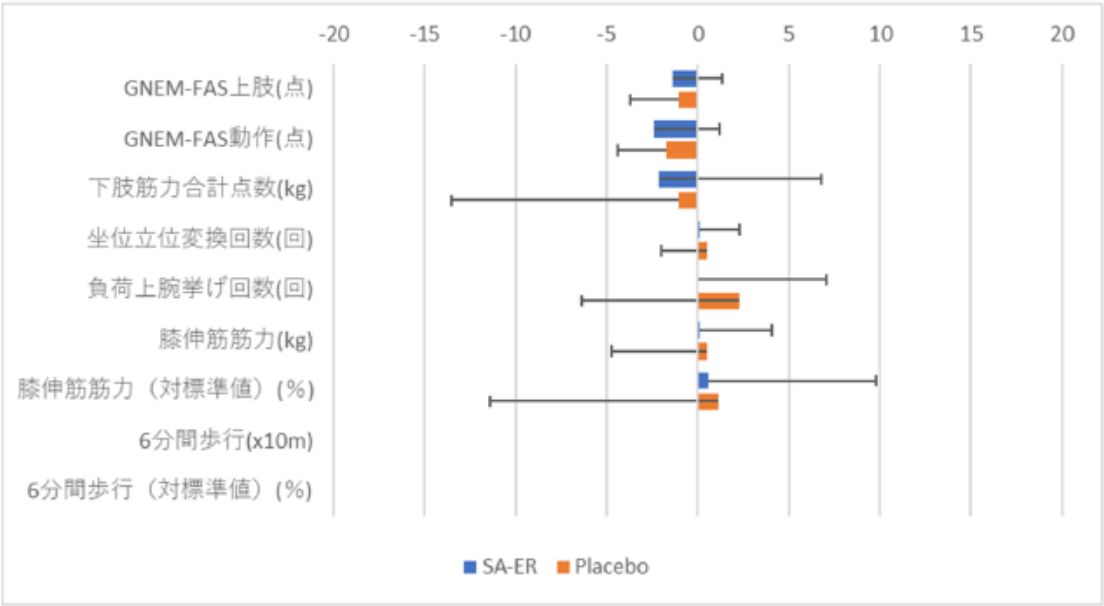


図 2.7.3.3-21 外国第Ⅱ相試験の上肢筋力合計点数変化量以外の有効性評価項目（24 週変化量）の平均値及び標準偏差（3）

4） 外国第Ⅲ相試験

図 2.7.3.3-22、図 2.7.3.3-23、図 2.7.3.3-24 に外国第Ⅲ相試験の副次評価項目及び三次評価項目の一覧を示した。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（6MWT の歩行距離の標準値に対する割合）があった。



注）棒グラフのない項目は未集計。

図 2.7.3.3-22 外国第Ⅲ相試験の副次評価項目及び三次評価項目（48 週変化量）の平均値及び標準偏差（1）

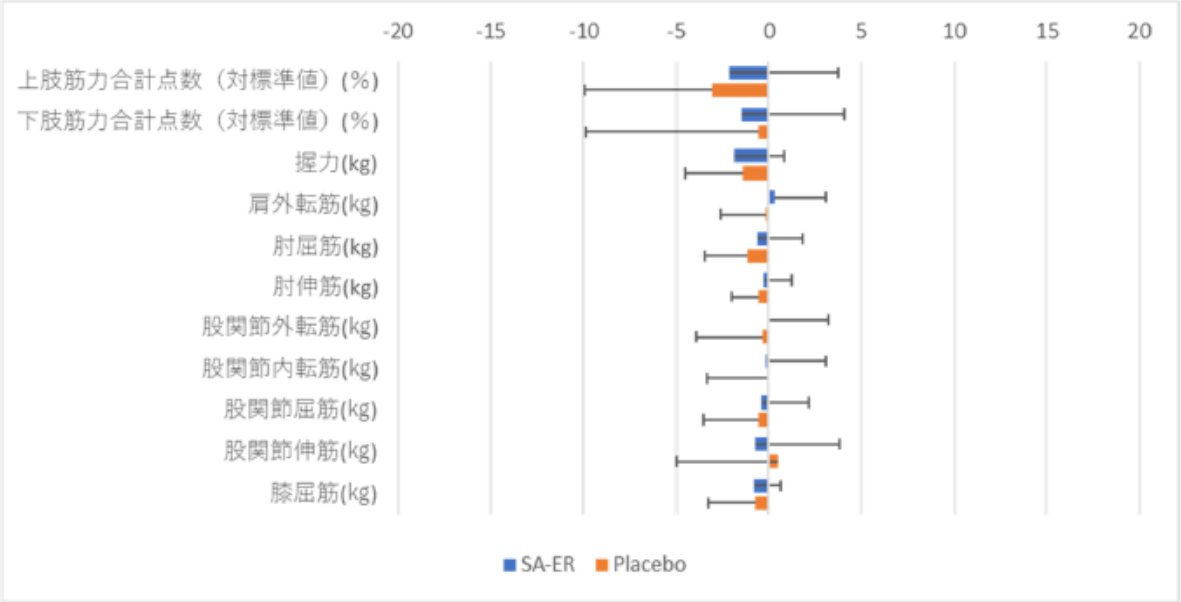


図 2.7.3.3-23 外国第Ⅲ相試験の副次評価項目及び三次評価項目
（48 週変化量）の平均値及び標準偏差（2）

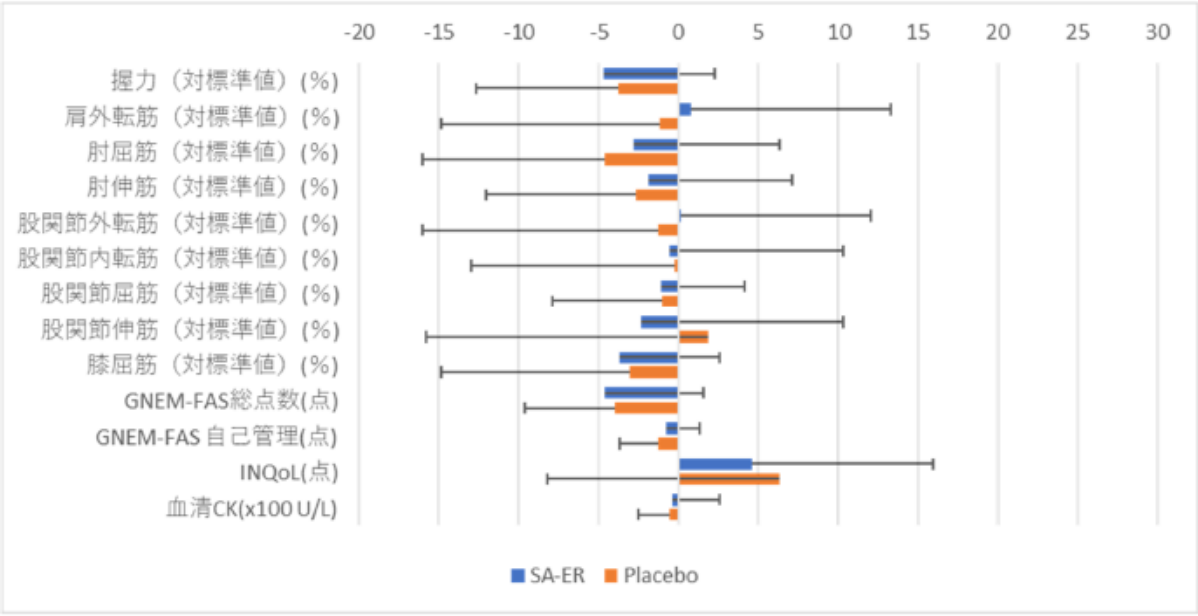
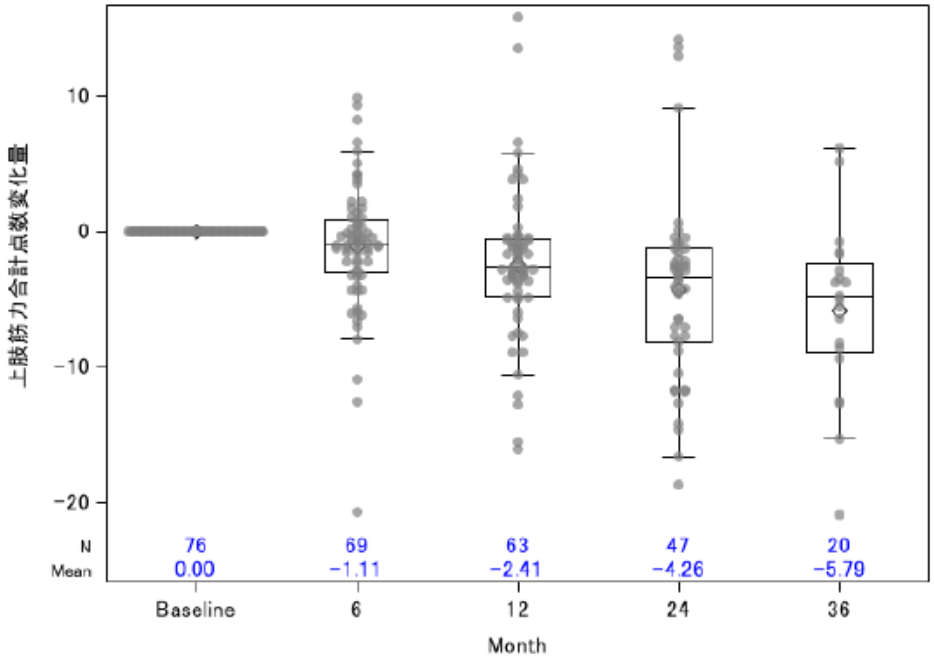


図 2.7.3.3-24 外国第Ⅲ相試験の副次評価項目及び三次評価項目
（48 週変化量）の平均値及び標準偏差（3）

2.7.3.3.3.2 自然経過との比較について

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は、本剤の有効性を支持するものと考えた。



注）上肢筋力合計点数について自然経過を推定するため、IVIG、ManNAc 又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。なお、試験が中止となったために 24 ヵ月以降の対象者数は漸減していた。

図 2.7.3.3-25 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 2.7.3.3-25 は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ものであるが、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るものの、自然経過として経時的に上肢筋力合計点数の平均値が低下していくことが覗えた。

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

表 2.7.3.3-16 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 2.7.3.3-16 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
実施時期	2012 年 6 月～2013 年 10 月	2015 年 5 月～2017 年 6 月	2016 年 3 月～2017 年 7 月	2021 年 2 月～2022 年 3 月
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
参加国：施設数の内訳	米国：3 イスラエル：1	米国：4 イスラエル：1 ブルガリア：1 カナダ：1 フランス：2 イタリア：3 英国：1	日本：5	日本：5
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
被験者数（無作為化）	47 例	89 例	20 例	14 例
群構成：人数（無作為化）	SA-ER 6 g/日：15 SA-ER 3 g/日：18 プラセボ：14 ＜24 週以降＞ SA-ER 6 g/日：24 SA-ER 3 g/日：23	SA-ER 6 g/日：45 プラセボ：44	SA-ER 6 g/日：16 プラセボ：4	SA-ER 6 g/日：10 プラセボ：4
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
主な有効性評価項目	上肢筋力合計点数(主要) 下肢筋力合計点数 膝伸筋の筋力 徒手筋力検査 6 分間/2 分間歩行試験の歩行距離、歩行速度 坐位立位変換試験 負荷上腕挙げ試験 階段昇り試験 GNE ミオパチー機能活動尺度（GNEM-FAS） 封入体ミオパチー機能評価尺度 神経筋疾患患者の QOL アンケート（INQoL） 筋生検 血清 CK 濃度	上肢筋力合計点数(主要) 下肢筋力合計点数 膝伸筋の筋力 6 分間歩行試験の歩行距離 坐位立位変換試験 負荷上腕挙げ試験 GNE ミオパチー機能活動尺度（GNEM-FAS） 神経筋疾患患者の QOL アンケート（INQoL） 臨床全般印象度（CGI） 血清 CK 濃度	上肢筋力合計点数(主要) 下肢筋力合計点数 膝伸筋の筋力 6 分間歩行試験の歩行距離 坐位立位変換試験 負荷上腕挙げ試験 GNE ミオパチー機能活動尺度（GNEM-FAS） 神経筋疾患患者の QOL アンケート（INQoL） 臨床全般印象度（CGI） 血清 CK 濃度	上肢筋力合計点数(主要) 医師による総合判定 膝伸筋の筋力 GNE ミオパチー機能活動尺度（GNEM-FAS）
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

	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
血清中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
下肢筋力合計点数（kg）	36.33±25.12	6 g：53.52±33.75（45） Plb：55.17±39.32（43）	6 g：29.06±13.31（14） Plb：31.60±18.06（4）	未実施
膝伸筋（kg）	23.33±6.68	6 g：26.53±9.04（45） Plb：26.65±8.97（42）	6 g：16.27±4.75（14） Plb：17.86±9.30（4）	6 g：20.14±9.60（10） Plb：19.23±5.77（4）
GNEM-FAS 合計点数	68.89±15.97	6 g：78.51±14.59（45） Plb：80.51±10.56（43）	6 g：76.7±13.6（15） Plb：78.5±11.9（4）	6 g：76.5±12.4（10） Plb：75.0±6.9（4）
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）
GNEM-FAS 動作点数	20.11±6.83	6 g：26.38±7.58（45） Plb：26.23±6.40（43）	6 g：26.7±6.5（15） Plb：24.5±4.8（4）	6 g：25.0±7.9（10） Plb：23.0±5.9（4）
負荷上腕挙げ試験（回/30 秒）	22.8±11.6	6 g：30.50±10.45（37） Plb：28.18±9.82（38）	6 g：24.75±9.91（12） Plb：23.75±18.47（4）	未実施
坐位立位変換試験（回/30 秒）	10.0±4.7	6 g：12.38±4.10（45） Plb：12.58±4.32（43）	6 g：11.0±6.6（15） Plb：12.8±3.9（4）	未実施
有効性評価項目の結果	24 週	48 週	48 週	48 週
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）
下肢筋力合計点数（kg）の変化量	6 g：3.49±9.46（15） 3 g：1.29±4.86（16） Plb：0.55±5.50（14）	6 g：-2.16±8.96（45） Plb：-1.04±12.46（42）	6 g：2.10±9.20（14） Plb：-3.79±4.46（4）	未実施
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）
血清中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） ※

※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。

(1)　筋力の個体差が大きい被験者を対象にしたこと

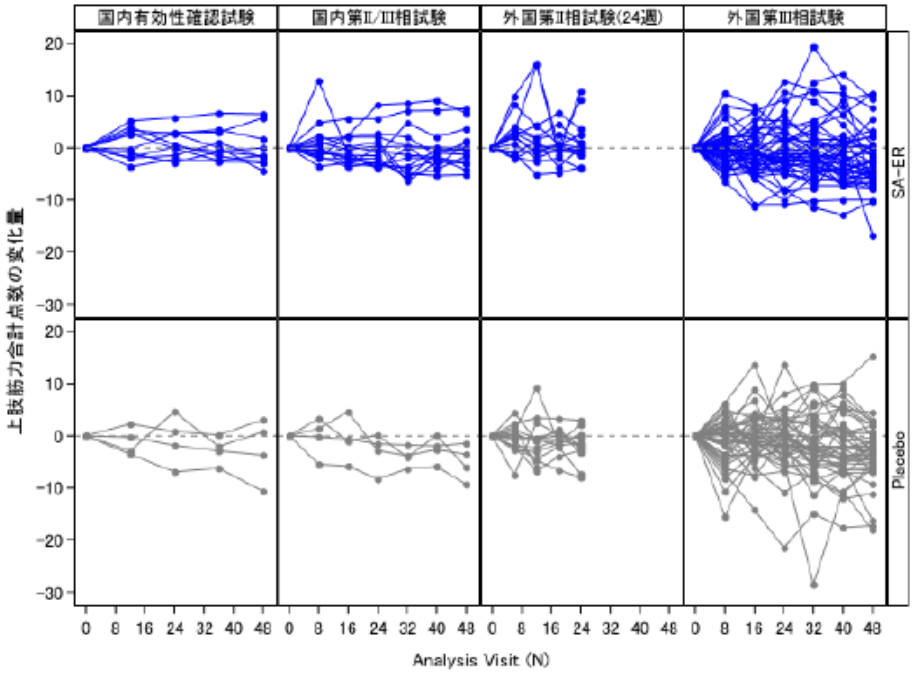
外国第Ⅲ相試験では、ベースラインの有効性評価項目の平均値が総じて他の試験より高く、軽症の被験者から比較的疾患の進行している被験者まで、筋力の個体差が大きい集団を対象にしていた。このため、試験期間中の筋力低下が大きい症例から小さい症例まで幅広く含まれていた。

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。

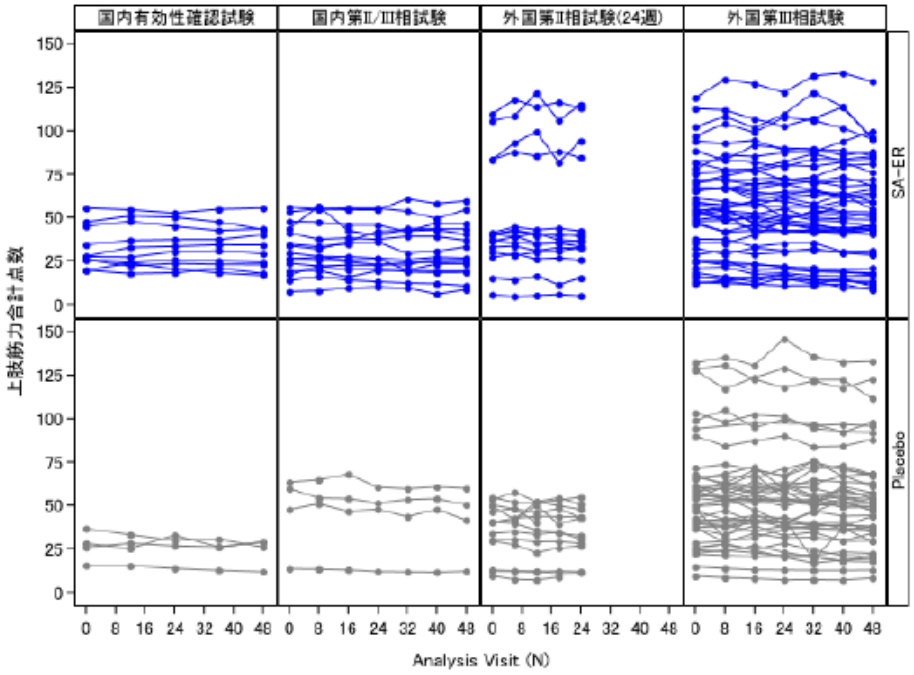
(2) 筋力の測定値のばらつきが大きかったこと

図 2.7.3.3-26 及び図 2.7.3.3-27 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。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 2.7.3.3-26 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 2.7.3.3-27 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

(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 2.7.3.3-28、図 2.7.3.3-29、図 2.7.3.3-30、図 2.7.3.3-31）

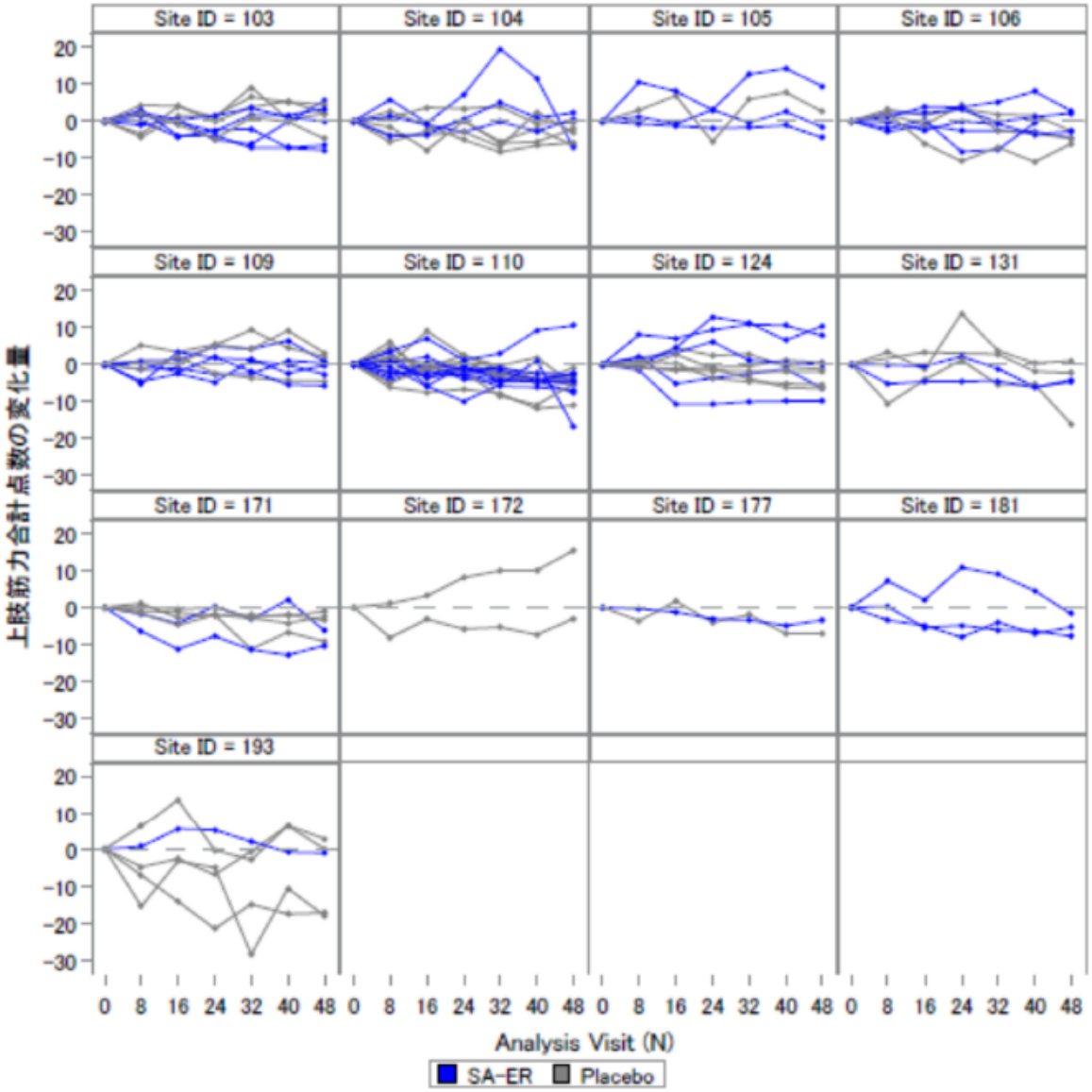


図 2.7.3.3-28 施設別の上肢筋力合計点数変化量の個別推移図（外国第Ⅲ相試験）

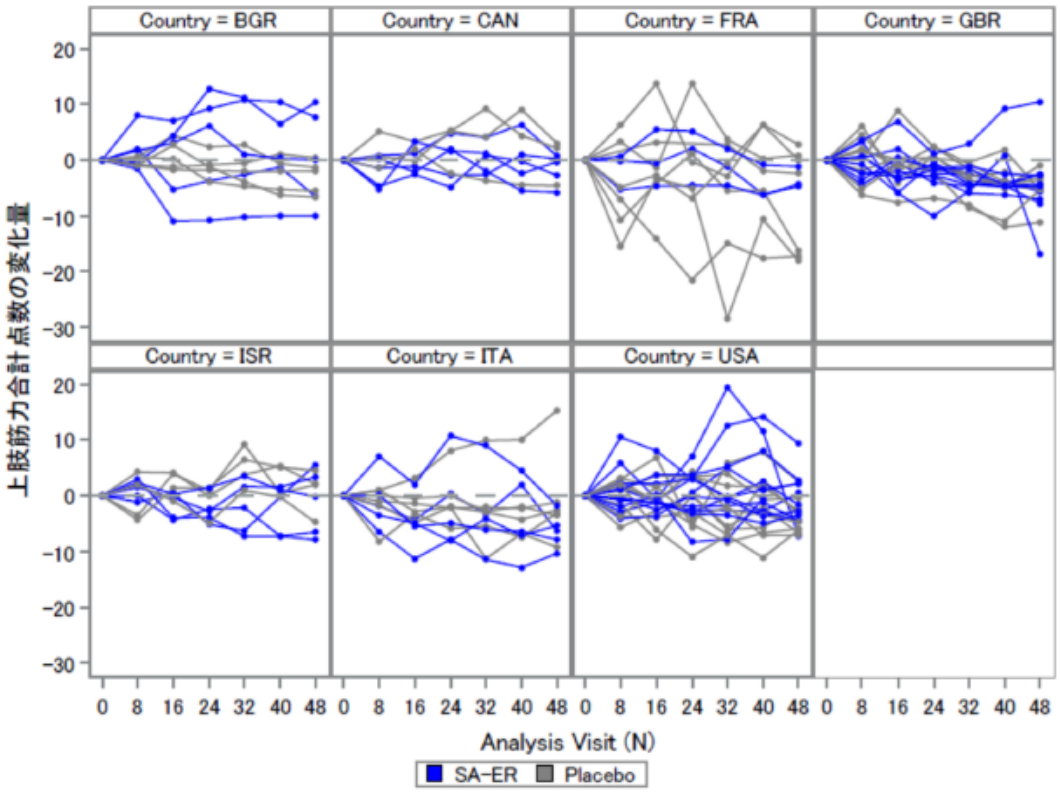


図 2.7.3.3-29 国別の上肢筋力合計点数変化量の個別推移図（外国第Ⅲ相試験）

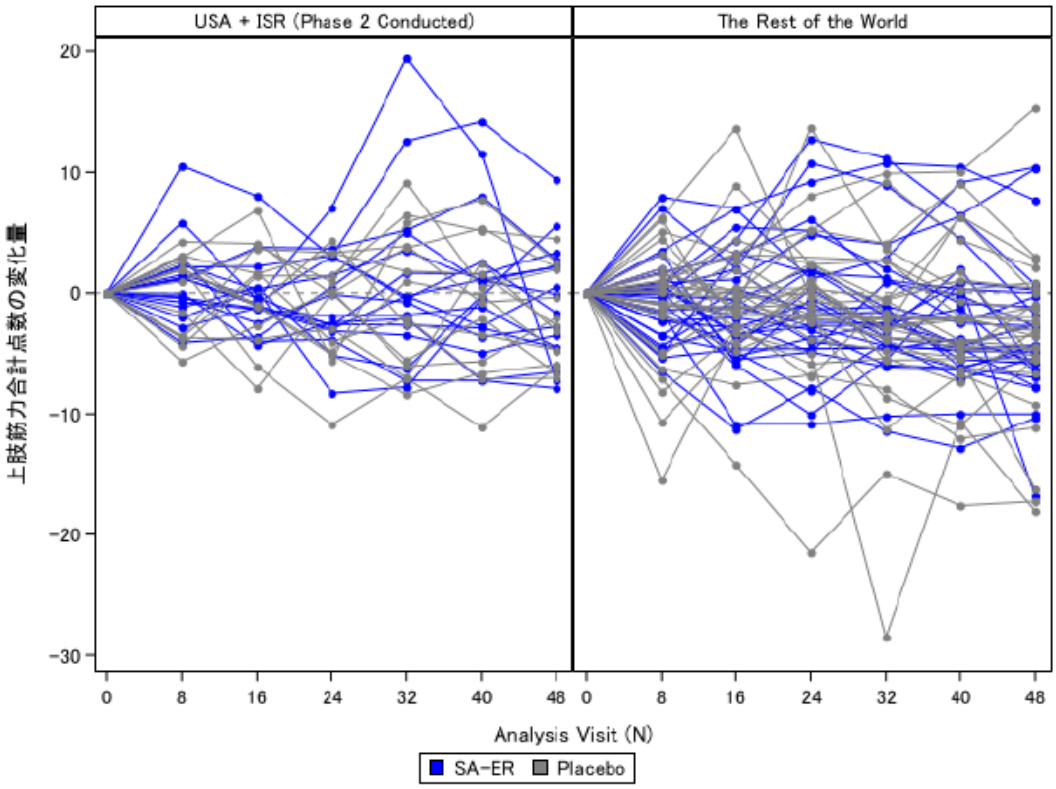


図 2.7.3.3-30 地域別の上肢筋力合計点数変化量の個別推移図（外国第Ⅲ相試験）

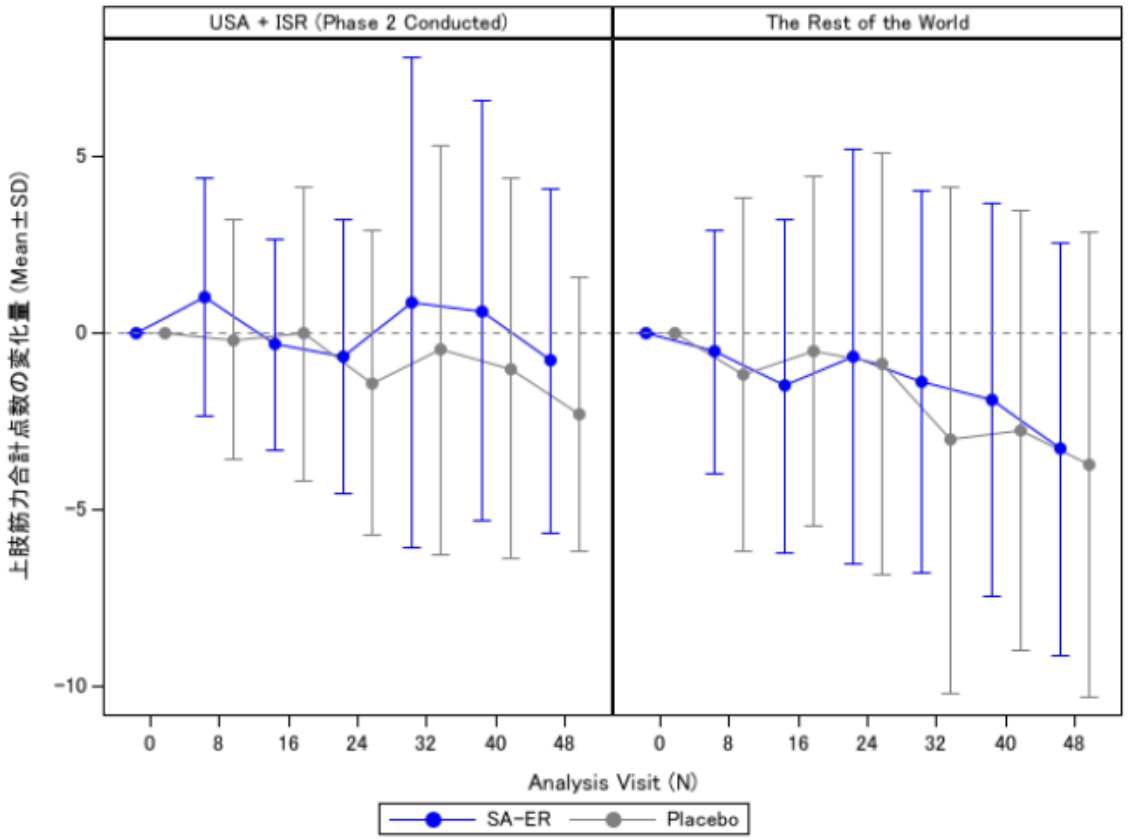


図 2.7.3.3-31 地域別の上肢筋力合計点数変化量の推移（平均値±SD）（外国第Ⅲ相試験）

2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較

部分集団における結果の比較は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内有効性確認試験において検討した。また、スクリーニング時の 6MWT の歩行距離が 200 m 以上の患者に注目して、外国第Ⅱ相試験及び外国第Ⅱ相延長試験においても検討した。

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

2.7.3.3.4.1.1 全体の有効性

以下に国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内有効性確認試験を統合した SA-ER 群 25 例、プラセボ群 8 例の解析結果を記載した。

1)　上肢筋力合計点数及びその変化量の推移

上肢筋力合計点数及びその変化量の推移を表 2.7.3.3-17 に示した。48 週投与後、SA-ER 群は上肢筋力合計点数が-0.096±3.617 kg（平均値±標準偏差）とほぼ維持されたが、プラセボ群は-3.850±4.719 kg と低下した。

表 2.7.3.3-17 上肢筋力合計点数及びその変化量の推移　単位：kg

Parameter / Treatment Group	Analysis Visit	Observed Value at Visit						Change from Baseline							
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% Confidence Interval for Mean	
														Lower	Upper
UEC Score															
SA-ER	Baseline	25	32.006	13.470	7.35	27.600	55.85	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	25	32.308	13.190	10.15	30.250	55.30	25	0.302	3.227	-3.95	0.150	8.25	-1.030	1.634
	Week 48	25	31.910	14.010	8.45	29.150	59.50	25	-0.096	3.617	-5.15	-1.300	7.55	-1.589	1.397
Placebo	Baseline	8	36.294	19.053	13.45	32.425	63.40	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	8	34.319	17.615	11.90	31.300	60.55	8	-1.975	4.168	-8.30	-1.700	4.65	-5.460	1.510
	Week 48	8	32.444	17.192	11.75	28.950	59.85	8	-3.850	4.719	-10.65	-3.625	3.10	-7.795	0.095

2)　GNEM-FAS 及びその変化量の推移

GNEM-FAS 動作部分、上肢部分、自己管理部分それぞれの点数、総点数及びそれらの変化量の推移を表 2.7.3.3-18 に示した。48 週投与後、SA-ER 群は動作部分、上肢部分、自己管理部分それぞれの点数及び総点数において点数がほぼ維持されたが、プラセボ群は動作部分の点数のみがほぼ維持され、他は低下した。

表 2.7.3.3-18 GNEM-FAS 動作部分、上肢部分、自己管理部分、総点数及びその変化量の推移

Parameter	Treatment Group	Analysis Visit	Observed Value at Visit						Change from Baseline							
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% Confidence Interval for Mean	
															Lower	Upper
Mobility	SA-ER	Baseline	25	26.0	7.0	11	26.0	37	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	25	26.1	6.8	10	26.0	38	25	0.0	2.4	-7	0.0	4	-0.9	1.0
		Week 48	25	25.8	6.9	8	26.0	37	25	-0.3	2.6	-7	0.0	5	-1.4	0.8
	Placebo	Baseline	8	23.8	5.1	18	22.5	31	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	8	23.4	5.0	18	24.0	31	8	-0.4	1.8	-3	0.0	3	-1.9	1.1
		Week 48	8	23.4	6.3	16	22.5	32	8	-0.4	1.7	-3	-0.5	2	-1.8	1.0
Upper Extremity	SA-ER	Baseline	25	26.5	5.8	5	27.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	25	26.7	6.0	3	28.0	32	25	0.2	1.9	-4	0.0	3	-0.6	0.9
		Week 48	25	26.7	4.8	13	28.0	32	25	0.2	2.6	-5	0.0	8	-0.9	1.2
	Placebo	Baseline	8	28.4	3.7	21	29.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	8	26.9	4.9	17	27.0	32	8	-1.5	1.8	-4	-1.5	1	-3.0	0.0
		Week 48	8	26.8	4.8	18	27.0	32	8	-1.6	1.5	-3	-2.0	1	-2.9	-0.4
Self-Care	SA-ER	Baseline	25	24.0	3.5	14	25.0	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	25	24.0	2.9	19	25.0	28	25	0.0	1.4	-2	0.0	5	-0.6	0.6
		Week 48	25	23.9	3.3	16	26.0	28	25	-0.2	1.9	-6	0.0	4	-1.0	0.6
	Placebo	Baseline	8	24.6	2.3	21	25.0	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	8	23.8	3.7	16	23.5	28	8	-0.9	1.9	-5	0.0	1	-2.5	0.7
		Week 48	8	23.4	3.7	15	24.0	27	8	-1.3	2.2	-6	-0.5	1	-3.1	0.6
Functional Activity Total	SA-ER	Baseline	25	76.6	12.8	49	79.0	96	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	25	76.8	12.4	49	80.0	98	25	0.2	3.1	-8	0.0	6	-1.1	1.5
		Week 48	25	76.3	12.8	45	79.0	95	25	-0.3	5.3	-14	-1.0	8	-2.5	1.9
	Placebo	Baseline	8	76.8	9.2	62	76.0	90	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	8	74.0	11.9	51	76.5	86	8	-2.8	4.5	-11	-3.5	3	-6.5	1.0
		Week 48	8	73.5	12.9	51	73.5	91	8	-3.3	4.3	-11	-3.0	3	-6.8	0.3

2.7.3.3.4.1.2 部分集団での有効性（上肢筋力合計点数）

以下に上肢筋力合計点数について、性、年齢、体重、罹病期間、投与開始前の上肢筋力合計点数、投与開始前の GNEM-FAS 上肢部分の点数、発症年齢それぞれの部分集団での解析結果を示した。いずれの部分集団においてもおおむね全体の解析と同様に、SA-ER 群がプラセボ群に優る結果が確認できた。

(1) 性別

上肢筋力合計点数及びその変化量の性別推移を表 2.7.3.3-19 に示した。48 週投与後、男性では SA-ER 群は上肢筋力合計点数がやや低下したが、プラセボ群は著しく低下し、女性では SA-ER 群でほぼ維持されたが、プラセボ群はやや低下した。男女とも SA-ER 群がプラセボ群に優る結果であった。

表 2.7.3.3-19 上肢筋力合計点数及びその変化量の性別推移　単位：kg

Parameter	Analysis	Observed Value at Visit						Change from Baseline							
Subgroup	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% Confidence Interval for Mean	
Treatment Group														Lower	Upper
UEC Score															
Sex															
Male															
SA-ER	Baseline	8	33.819	16.370	7.35	34.775	53.20	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	8	34.156	15.857	10.15	32.975	55.30	8	0.338	2.367	-3.95	0.500	2.80	-1.641	2.316
	Week 48	8	32.469	16.425	8.45	33.550	54.55	8	-1.350	2.005	-4.40	-1.450	1.35	-3.026	0.326
Placebo	Baseline	3	53.267	14.466	36.70	59.700	63.40	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	3	47.250	15.789	29.80	51.400	60.55	3	-6.017	2.830	-8.30	-6.900	-2.85	-13.048	1.014
	Week 48	3	45.433	17.439	26.05	50.400	59.85	3	-7.833	3.770	-10.65	-9.300	-3.55	-17.199	1.533
Female															
SA-ER	Baseline	17	31.153	12.349	13.65	27.600	55.85	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	17	31.438	12.183	13.00	30.250	54.35	17	0.285	3.629	-3.65	-0.650	8.25	-1.581	2.151
	Week 48	17	31.647	13.272	10.70	29.150	59.50	17	0.494	4.087	-5.15	-0.400	7.55	-1.607	2.596
Placebo	Baseline	5	26.110	13.601	13.45	25.900	47.60	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	5	26.560	14.755	11.90	26.750	47.75	5	0.450	2.607	-1.85	0.150	4.65	-2.787	3.687
	Week 48	5	24.650	12.755	11.75	28.900	41.60	5	-1.460	3.581	-6.00	-1.450	3.10	-5.907	2.987

(2) 年齢別

上肢筋力合計点数及びその変化量の年齢別推移を表 2.7.3.3-20 に示した。48 週投与後、40 歳未満では SA-ER 群は上肢筋力合計点数がほぼ維持されたが、プラセボ群は低下し、40 歳以上では SA-ER 群でほぼ維持され、プラセボ群は 2 例のみだが、+1.925±1.662 kg とやや増加した。40 歳以上の 2 例は進行が遅い患者であったと推察された。

表 2.7.3.3-20 上肢筋力合計点数及びその変化量の年齢別推移　単位：kg

Parameter	Analysis	Observed Value at Visit						Change from Baseline							
Subgroup	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% Confidence Interval for Mean	
Treatment Group														Lower	Upper
UEC Score															
Age (years)															
< 40															
SA-ER	Baseline	9	30.428	11.093	13.65	27.450	47.70	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	9	30.906	11.785	13.00	30.250	45.60	9	0.478	3.496	-3.55	-0.150	8.25	-2.210	3.165
	Week 48	9	29.867	12.173	10.70	29.150	46.40	9	-0.561	3.094	-2.95	-1.500	6.70	-2.939	1.817
Placebo	Baseline	6	39.383	21.492	13.45	42.150	63.40	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	6	35.833	20.488	11.90	38.775	60.55	6	-3.550	3.312	-8.30	-2.350	0.15	-7.026	-0.074
	Week 48	6	33.608	20.181	11.75	33.825	59.85	6	-5.775	3.583	-10.65	-4.850	-1.45	-9.536	-2.014
40 <=															
SA-ER	Baseline	16	32.894	14.911	7.35	28.600	55.85	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	16	33.097	14.228	10.15	29.950	55.30	16	0.203	3.181	-3.95	0.150	5.80	-1.492	1.898
	Week 48	16	33.059	15.202	8.45	30.350	59.50	16	0.166	3.952	-5.15	-0.150	7.55	-1.940	2.272
Placebo	Baseline	2	27.025	1.591	25.90	27.025	28.15	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	2	29.775	4.278	26.75	29.775	32.80	2	2.750	2.687	0.85	2.750	4.65	-21.392	26.892
	Week 48	2	28.950	0.071	28.90	28.950	29.00	2	1.925	1.662	0.75	1.925	3.10	-13.005	16.855

(3) 体重別

上肢筋力合計点数及びその変化量の体重別推移を表 2.7.3.3-21 に示した。48 週投与後、60 kg 未満、60 kg 以上のいずれにおいても SA-ER 群は上肢筋力合計点数がほぼ維持されたが、プラセボ群では低下し、全体と同様な結果であった。

表 2.7.3.3-21 上肢筋力合計点数及びその変化量の体重別推移　単位：kg

Parameter	Analysis	Observed Value at Visit						Change from Baseline							
Subgroup	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% Confidence Interval for Mean	
Treatment Group														Lower	Upper
UEC Score															
Weight (kg)															
< 60															
SA-ER	Baseline	15	30.323	13.979	7.35	27.450	55.85	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	15	29.957	13.256	10.15	26.500	54.35	15	-0.367	2.706	-3.65	-0.650	5.80	-1.865	1.132
	Week 48	15	29.590	14.775	8.45	26.600	59.50	15	-0.733	2.916	-4.20	-1.600	6.50	-2.348	0.882
Placebo	Baseline	4	23.438	10.980	13.45	21.800	36.70	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	4	22.025	10.802	11.90	21.700	32.80	4	-1.413	4.729	-6.90	-1.700	4.65	-8.937	6.112
	Week 48	4	19.675	9.082	11.75	19.025	28.90	4	-3.763	4.938	-10.65	-2.575	0.75	-11.620	4.095
60 <=															
SA-ER	Baseline	10	34.530	12.964	17.00	34.025	53.20	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	10	35.835	12.944	19.25	38.425	55.30	10	1.305	3.811	-3.95	1.125	8.25	-1.421	4.031
	Week 48	10	35.390	12.704	18.45	40.250	54.55	10	0.860	4.467	-5.15	-0.150	7.55	-2.336	4.056
Placebo	Baseline	4	49.150	16.905	25.90	53.650	63.40	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	4	46.613	14.294	26.75	49.575	60.55	4	-2.538	4.163	-8.30	-1.350	0.85	-9.162	4.087
	Week 48	4	45.213	13.128	29.00	46.000	59.85	4	-3.938	5.250	-9.30	-4.775	3.10	-12.291	4.416

(4) 罹病期間別

上肢筋力合計点数及びその変化量の罹病期間別推移を表 2.7.3.3-22 に示した。48 週投与後、罹病期間 15 年以下では SA-ER 群は上肢筋力合計点数がほぼ維持されたが、プラセボ群は低下し、15 年超では SA-ER 群で 3 例のみだがやや増加し、プラセボ群は該当例がなかった。

表 2.7.3.3-22 上肢筋力合計点数及びその変化量の罹病期間別推移　単位：kg

Parameter Subgroup	Analysis Visit	Observed Value at Visit						Change from Baseline							
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% Confidence Interval for Mean	
Treatment Group														Lower	Upper
UEC Score															
Duration of Illness (years)															
<= 15															
SA-ER	Baseline	22	33.548	13.583	7.35	31.675	55.85	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	22	33.614	13.518	10.15	34.650	55.30	22	0.066	3.241	-3.95	-0.400	8.25	-1.371	1.503
	Week 48	22	33.218	14.443	8.45	33.600	59.50	22	-0.330	3.433	-5.15	-1.400	6.70	-1.852	1.192
Placebo	Baseline	8	36.294	19.053	13.45	32.425	63.40	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	8	34.319	17.615	11.90	31.300	60.55	8	-1.975	4.168	-8.30	-1.700	4.65	-5.460	1.510
	Week 48	8	32.444	17.192	11.75	28.950	59.85	8	-3.850	4.719	-10.65	-3.625	3.10	-7.795	0.095
15 <															
SA-ER	Baseline	3	20.700	4.709	17.00	19.100	26.00	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	3	22.733	3.552	19.25	22.600	26.35	3	2.033	3.090	0.15	0.350	5.60	-5.644	9.710
	Week 48	3	22.317	2.855	19.10	23.300	24.55	3	1.617	5.313	-2.70	0.000	7.55	-11.581	14.814
Placebo	Baseline	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
	Week 48	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-

(5) 投与開始前の上肢筋力合計点数別

上肢筋力合計点数及びその変化量の投与開始前の上肢筋力合計点数別推移を表 2.7.3.3-23 に示した。48 週投与後、投与開始前の上肢筋力合計点数が 25 kg 未満、25 kg 以上のいずれにおいても SA-ER 群は上肢筋力合計点数がほぼ維持されたが、プラセボ群では低下し、全体と同様な結果であった。

表 2.7.3.3-23 上肢筋力合計点数及びその変化量の投与開始前の上肢筋力合計点数別推移
単位：kg

Parameter Subgroup	Analysis Visit	Observed Value at Visit						Change from Baseline							
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% Confidence Interval for Mean	
Treatment Group														Lower	Upper
UEC Score															
UEC Score at Baseline															
< 25															
SA-ER	Baseline	7	17.136	5.259	7.35	19.100	23.60	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	7	17.743	4.510	10.15	19.250	22.60	7	0.607	2.816	-2.80	0.150	5.60	-1.997	9.620
	Week 48	7	16.521	5.405	8.45	17.700	24.55	7	-0.614	4.145	-5.15	-1.900	7.55	-4.448	13.015
Placebo	Baseline	2	14.450	1.414	13.45	14.450	15.45	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	2	12.750	1.202	11.90	12.750	13.60	2	-1.700	0.212	-1.85	-1.700	-1.55	-3.606	-
	Week 48	2	11.875	0.177	11.75	11.875	12.00	2	-2.575	1.591	-3.70	-2.575	-1.45	-16.869	-
25 <=															
SA-ER	Baseline	18	37.789	10.951	25.65	34.500	55.85	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	18	37.972	10.821	22.80	37.325	55.30	18	0.183	3.443	-3.95	0.000	8.25	-1.529	1.367
	Week 48	18	37.894	11.461	22.90	38.450	59.50	18	0.106	3.500	-4.40	-0.850	6.70	-1.635	1.029
Placebo	Baseline	6	43.575	15.918	25.90	42.150	63.40	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	6	41.508	13.639	26.75	40.275	60.55	6	-2.067	4.927	-8.30	-1.350	4.65	-7.237	2.124
	Week 48	6	39.300	13.716	26.05	35.300	59.85	6	-4.275	5.460	-10.65	-4.775	3.10	-10.004	0.421

(6) 投与開始前の GNEM-FAS 上肢部分の点数別

上肢筋力合計点数及びその変化量の投与開始前の GNEM-FAS 上肢部分の点数別推移を表 2.7.3.3-24 に示した。48 週投与後における上肢筋力合計点数について、投与開始前の GNEM-FAS 上肢部分の点数が 24 点未満では SA-ER 群は 3 例のみだが増加し、プラセボ群はやや低下した。24 点以上では SA-ER 群は上肢筋力合計点数がほぼ維持されたが、プラセボ群は低下した。全体と同様な結果と考えられた。

表 2.7.3.3-24 上肢筋力合計点数及びその変化量の投与開始前の GNEM-FAS 上肢部分の点数別推移　単位：kg

Parameter	Analysis	Observed Value at Visit						Change from Baseline							
Subgroup	Visit	N	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% Confidence Interval for Mean	
Treatment Group														Lower	Upper
UEC Score															
Upper Extremity of GNEM-FAS Score															
< 24															
SA-ER	Baseline	3	14.483	6.266	7.35	17.000	19.10	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	3	17.333	6.443	10.15	19.250	22.60	3	2.850	2.725	0.15	2.800	5.60	-3.920	9.620
	Week 48	3	17.367	8.189	8.45	19.100	24.55	3	2.883	4.079	0.00	1.100	7.55	-7.249	13.015
Placebo	Baseline	1	13.450	-	13.45	13.450	13.45	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	1	11.900	-	11.90	11.900	11.90	1	-1.550	-	-1.55	-1.550	-1.55	-	-
	Week 48	1	12.000	-	12.00	12.000	12.00	1	-1.450	-	-1.45	-1.450	-1.45	-	-
24 <=															
SA-ER	Baseline	22	34.395	12.400	13.65	31.675	55.85	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	22	34.350	12.588	13.00	34.650	55.30	22	-0.045	3.185	-3.95	-0.400	8.25	-1.457	1.367
	Week 48	22	33.893	13.550	10.70	33.600	59.50	22	-0.502	3.453	-5.15	-1.550	6.70	-2.033	1.029
Placebo	Baseline	7	39.557	18.004	15.45	36.700	63.40	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	7	37.521	16.318	13.60	32.800	60.55	7	-2.036	4.498	-8.30	-1.850	4.65	-6.196	2.124
	Week 48	7	35.364	16.285	11.75	29.000	59.85	7	-4.193	4.989	-10.65	-3.700	3.10	-8.807	0.421

(7) 発症年齢別

上肢筋力合計点数及びその変化量の発症年齢別推移を表 2.7.3.3-25 に示した。48 週投与後における上肢筋力合計点数について、発症年齢が 25 歳未満では SA-ER 群は 3 例のみだがやや低下し、プラセボ群は 1 例のみだが低下、25 歳以上では SA-ER 群は上肢筋力合計点数がほぼ維持されたが、プラセボ群は低下した。

表 2.7.3.3-25 上肢筋力合計点数及びその変化量の投与開始前の発症年齢別推移　単位：kg

Parameter Subgroup	Analysis Visit	Observed Value at Visit						Change from Baseline							
		N	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% Confidence Interval for Mean	
Treatment Group														Lower	Upper
UEC Score															
Age of Onset (years)															
< 25															
SA-ER	Baseline	3	27.000	18.176	13.65	19.650	47.70	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	3	26.300	17.108	13.00	20.300	45.60	3	-0.700	1.376	-2.10	-0.650	0.65	-4.117	2.717
	Week 48	3	24.600	19.116	10.70	16.700	46.40	3	-2.400	0.953	-2.95	-2.950	-1.30	-4.766	-0.034
Placebo	Baseline	1	15.450	-	15.45	15.450	15.45	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	1	13.600	-	13.60	13.600	13.60	1	-1.850	-	-1.85	-1.850	-1.85	-	-
	Week 48	1	11.750	-	11.75	11.750	11.75	1	-3.700	-	-3.70	-3.700	-3.70	-	-
25 <=															
SA-ER	Baseline	22	32.689	13.108	7.35	28.600	55.85	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	22	33.127	12.849	10.15	31.825	55.30	22	0.439	3.400	-3.95	0.150	8.25	-1.069	1.946
	Week 48	22	32.907	13.448	8.45	31.125	59.50	22	0.218	3.742	-5.15	-0.350	7.55	-1.441	1.877
Placebo	Baseline	7	39.271	18.460	13.45	36.700	63.40	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 24	7	37.279	16.741	11.90	32.800	60.55	7	-1.993	4.502	-8.30	-1.550	4.65	-6.156	2.171
	Week 48	7	35.400	16.225	12.00	29.000	59.85	7	-3.871	5.097	-10.65	-3.550	3.10	-8.585	0.842

2.7.3.3.4.1.3 部分集団での有効性（GNEM-FAS）

以下に GNEM-FAS の動作部分、上肢部分、自己管理部分それぞれの点数、総点数及びその変化量の推移について、性、年齢、体重、罹病期間、投与開始前の上肢筋力合計点数、投与開始前の GNEM-FAS 上肢部分の点数、発症年齢それぞれの部分集団での解析結果を示した。それぞれの部分集団においてもおおむね全体の解析と同様に、SA-ER 群がプラセボ群に優る結果が確認できた。

（1）性別

GNEM-FAS 動作部分、上肢部分、自己管理部分それぞれの点数、総点数及びそれらの変化量の性別推移を表 2.7.3.3-26 に示した。48 週投与後、動作部分、上肢部分、自己管理部分それぞれの点数及び総点数において SA-ER 群は男女とも点数がほぼ維持されたが、プラセボ群は動作部分の点数を除いて男女とも低下もしくはやや低下した。男女とも全体の結果とほぼ同様な結果であると考えられた。

（2）年齢別

GNEM-FAS 動作部分、上肢部分、自己管理部分それぞれの点数、総点数及びそれらの変化量の年齢別推移を表 2.7.3.3-27 に示した。48 週投与後、動作部分、上肢部分、自己管理部分それぞれの点数及び総点数において SA-ER 群は 40 歳未満、40 歳以上とも点数がほぼ維持されたが、プラセボ群は動作部分、自己管理部分の 40 歳以上の点数を除いて 40 歳未満、40 歳以上とも低下もしくはやや低下した。40 歳未満、40 歳以上とも全体の結果とほぼ同様な結果であると考えられた。

(3) 体重別

GNEM-FAS 動作部分、上肢部分、自己管理部分それぞれの点数、総点数及びそれらの変化量の体重別推移を表 2.7.3.3-28 に示した。48 週投与後、動作部分、上肢部分、自己管理部分それぞれの点数及び総点数において 60 kg 未満では SA-ER 群は点数がほぼ維持されたが、プラセボ群は低下もしくはやや低下した。60 kg 以上では両群の違いは明らかではなかった。

(4) 罹病期間別

GNEM-FAS 動作部分、上肢部分、自己管理部分それぞれの点数、総点数及びそれらの変化量の罹病期間別推移を表 2.7.3.3-29 に示した。48 週投与後、動作部分、上肢部分、自己管理部分それぞれの点数及び総点数において罹病期間 15 年以下では SA-ER 群は点数がほぼ維持されたが、プラセボ群は動作部分の点数を除いて低下もしくはやや低下した。罹病期間 15 年超では SA-ER 群は 3 例と少ないが総点数でやや増加し、プラセボ群の該当例はなかった。

(5) 投与開始前の上肢筋力合計点数別

GNEM-FAS 動作部分、上肢部分、自己管理部分それぞれの点数、総点数及びそれらの変化量の投与開始前の上肢筋力合計点数別推移を表 2.7.3.3-30 に示した。48 週投与後、投与開始前の上肢筋力合計点数 25 kg 未満では、SA-ER 群は上肢部分、自己管理部分それぞれの点数がほぼ維持されたが、動作部分の点数及び総点数はやや低下した。一方、プラセボ群は全評価項目で低下もしくはやや低下した。25 kg 以上では、SA-ER 群は動作部分、上肢部分、自己管理部分それぞれの点数、総点数がほぼ維持されたが、プラセボ群は上肢部分の点数及び総点数でやや低下した。

(6) 投与開始前の GNEM-FAS 上肢部分の点数別

GNEM-FAS 動作部分、上肢部分、自己管理部分それぞれの点数、総点数及びそれらの変化量の投与開始前の GNEM-FAS 上肢部分の点数別推移を表 2.7.3.3-31 に示した。48 週投与後、投与開始前の GNEM-FAS 上肢部分の点数 24 点未満では、SA-ER 群は 3 例のみだが動作部分の点数を除いて点数がほぼ維持された。一方、プラセボ群は 1 例のみだが全評価項目で低下した。24 点以上では、SA-ER 群は全評価項目で点数が維持されたが、プラセボ群は上肢部分の点数及び総点数でやや低下した。

(7) 発症年齢別

GNEM-FAS 動作部分、上肢部分、自己管理部分それぞれの点数、総点数及びそれらの変化量の発症年齢別推移を表 2.7.3.3-32 に示した。25 歳未満では SA-ER 群が 3 例、プラセボ群が 1 例と少ないが、48 週投与後 SA-ER 群は動作部分で点数が維持され、上肢部分、自己管理部分及び総点数で点数が低下した。25 歳以上では、SA-ER 群は全評価項目で点数が維持され、プラセボ群は、動作部分の点数を除いて低下もしくはやや低下した。

表 2.7.3.3-26 GNEM-FAS 動作部分、上肢部分、自己管理部分、総点数及びその変化量の性別推移

Parameter / Subgroup	Treatment Group	Analysis Visit	Observed Value at Visit						Change from Baseline							
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% Confidence Interval	
															Lower	Upper
Mobility																
Sex																
Male	SA-ER	Baseline	8	26.5	8.0	11	25.5	37	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	8	25.5	8.2	10	25.5	36	8	-1.0	1.3	-3	-0.5	0	-2.1	0.1
		Week 48	8	25.1	8.8	8	24.5	37	8	-1.4	1.6	-4	-1.0	0	-2.7	0.0
	Placebo	Baseline	3	27.3	5.5	21	30.0	31	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	27.3	3.5	24	27.0	31	3	0.0	3.0	-3	0.0	3	-7.5	7.5
		Week 48	3	28.3	5.5	22	31.0	32	3	1.0	1.0	0	1.0	2	-1.5	3.5
Female	SA-ER	Baseline	17	25.8	6.7	14	26.0	36	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	17	26.4	6.3	16	28.0	38	17	0.5	2.6	-7	0.0	4	-0.8	1.9
		Week 48	17	26.1	6.1	16	27.0	35	17	0.2	2.9	-7	0.0	5	-1.2	1.7
	Placebo	Baseline	5	21.6	3.8	18	20.0	27	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	5	21.0	4.2	18	18.0	27	5	-0.6	0.9	-2	0.0	0	-1.7	0.5
		Week 48	5	20.4	5.0	16	18.0	28	5	-1.2	1.5	-3	-1.0	1	-3.0	0.6
Upper Extremity																
Sex																
Male	SA-ER	Baseline	8	24.6	8.4	5	26.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	8	25.1	9.3	3	27.0	32	8	0.5	1.4	-2	0.5	3	-0.7	1.7
		Week 48	8	25.0	6.2	13	25.5	32	8	0.4	4.0	-5	0.0	8	-3.0	3.7
	Placebo	Baseline	3	30.7	2.3	28	32.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	29.3	3.8	25	31.0	32	3	-1.3	1.5	-3	-1.0	0	-5.1	2.5
		Week 48	3	29.3	3.8	25	31.0	32	3	-1.3	1.5	-3	-1.0	0	-5.1	2.5
Female	SA-ER	Baseline	17	27.4	4.0	17	29.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	17	27.4	3.8	18	28.0	32	17	0.0	2.1	-4	0.0	3	-1.1	1.1
		Week 48	17	27.5	4.0	18	28.0	32	17	0.1	1.7	-2	0.0	4	-0.8	1.0
	Placebo	Baseline	5	27.0	3.9	21	27.0	31	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	5	25.4	5.2	17	26.0	31	5	-1.6	2.1	-4	-2.0	1	-4.2	1.0
		Week 48	5	25.2	5.1	18	24.0	31	5	-1.8	1.6	-3	-2.0	1	-3.8	0.2
Self-Care																
Sex																
Male	SA-ER	Baseline	8	23.5	4.6	14	25.5	27	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	8	23.6	3.0	19	24.5	27	8	0.1	2.4	-2	-0.5	5	-1.8	2.1
		Week 48	8	23.4	4.1	16	25.0	27	8	-0.1	3.2	-6	-0.5	4	-2.8	2.5
	Placebo	Baseline	3	26.7	1.2	26	26.0	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	26.0	2.0	24	26.0	28	3	-0.7	1.2	-2	0.0	0	-3.5	2.2
		Week 48	3	25.0	1.7	24	24.0	27	3	-1.7	0.6	-2	-2.0	-1	-3.1	-0.2
Female	SA-ER	Baseline	17	24.3	3.0	19	25.0	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	17	24.2	2.9	19	25.0	28	17	-0.1	0.8	-2	0.0	1	-0.5	0.4
		Week 48	17	24.1	3.0	19	26.0	28	17	-0.2	1.1	-2	0.0	2	-0.7	0.4
	Placebo	Baseline	5	23.4	1.8	21	23.0	26	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	5	22.4	4.0	16	23.0	27	5	-1.0	2.3	-5	0.0	1	-3.9	1.9
		Week 48	5	22.4	4.4	15	23.0	27	5	-1.0	2.8	-6	0.0	1	-4.5	2.5
Functional Activity Total																
Sex																
Male	SA-ER	Baseline	8	74.6	14.5	49	79.5	89	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	8	74.3	14.7	49	79.0	89	8	-0.4	1.4	-3	0.0	2	-1.6	0.8
		Week 48	8	73.5	15.3	45	78.0	89	8	-1.1	7.2	-14	-1.0	8	-7.1	4.9
	Placebo	Baseline	3	84.7	5.5	79	85.0	90	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	82.7	3.1	80	82.0	86	3	-2.0	4.4	-5	-4.0	3	-12.8	8.8
		Week 48	3	82.7	7.4	77	80.0	91	3	-2.0	3.0	-5	-2.0	1	-9.5	5.5
Female	SA-ER	Baseline	17	77.5	12.3	52	79.0	96	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	17	78.0	11.4	57	80.0	98	17	0.5	3.7	-8	0.0	6	-1.4	2.4
		Week 48	17	77.6	11.7	58	80.0	95	17	0.1	4.3	-11	-1.0	7	-2.1	2.3
	Placebo	Baseline	5	72.0	7.6	62	73.0	83	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	5	68.8	12.3	51	69.0	85	5	-3.2	5.0	-11	-3.0	2	-9.4	3.0
		Week 48	5	68.0	12.7	51	70.0	86	5	-4.0	5.1	-11	-3.0	3	-10.3	2.3

表 2.7.3.3-27 GNEM-FAS 動作部分、上肢部分、自己管理部分、総点数及びその変化量の年齢別推移

Parameter / Subgroup	Treatment Group	Analysis Visit	Observed Value at Visit						Change from Baseline							
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% Confidence Interval	
															Lower	Upper
Mobility																
Age (years)																
< 40	SA-ER	Baseline	9	23.4	6.9	11	25.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	9	23.4	7.1	10	25.0	32	9	0.0	0.5	-1	0.0	1	-0.4	0.4
		Week 48	9	23.2	7.4	8	25.0	32	9	-0.2	1.2	-3	0.0	1	-1.1	0.7
	Placebo	Baseline	6	24.7	5.3	19	24.0	31	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	6	24.2	5.3	18	25.5	31	6	-0.5	2.1	-3	-0.5	3	-2.7	1.7
		Week 48	6	24.5	6.8	16	25.0	32	6	-0.2	1.9	-3	0.5	2	-2.2	1.9
40 <=	SA-ER	Baseline	16	27.5	6.8	14	26.5	37	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	16	27.6	6.3	16	27.5	38	16	0.1	3.0	-7	0.0	4	-1.5	1.7
		Week 48	16	27.2	6.4	16	26.5	37	16	-0.3	3.2	-7	0.0	5	-2.0	1.4
	Placebo	Baseline	2	21.0	4.2	18	21.0	24	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	2	21.0	4.2	18	21.0	24	2	0.0	0.0	0	0.0	0	.	.
		Week 48	2	20.0	4.2	17	20.0	23	2	-1.0	0.0	-1	-1.0	-1	.	.
Upper Extremity																
Age (years)																
< 40	SA-ER	Baseline	9	28.6	2.8	25	29.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	9	28.8	2.2	26	28.0	32	9	0.2	2.2	-4	0.0	3	-1.5	1.9
		Week 48	9	28.4	3.3	21	28.0	32	9	-0.1	2.7	-5	0.0	4	-2.2	1.9
	Placebo	Baseline	6	28.3	4.1	21	29.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	6	26.8	5.7	17	28.0	32	6	-1.5	1.9	-4	-1.5	1	-3.5	0.5
		Week 48	6	26.8	5.5	18	28.0	32	6	-1.5	1.8	-3	-2.0	1	-3.3	0.3
40 <=	SA-ER	Baseline	16	25.4	6.7	5	26.5	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	16	25.5	7.1	3	27.0	32	16	0.1	1.7	-4	0.0	3	-0.8	1.1
		Week 48	16	25.7	5.3	13	27.5	32	16	0.3	2.7	-3	0.0	8	-1.1	1.7
	Placebo	Baseline	2	28.5	3.5	26	28.5	31	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	2	27.0	1.4	26	27.0	28	2	-1.5	2.1	-3	-1.5	0	-20.6	17.6
		Week 48	2	26.5	3.5	24	26.5	29	2	-2.0	0.0	-2	-2.0	-2	.	.
Self-Care																
Age (years)																
< 40	SA-ER	Baseline	9	24.3	2.5	20	25.0	27	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	9	23.9	2.6	20	25.0	27	9	-0.4	1.2	-2	0.0	1	-1.4	0.5
		Week 48	9	23.9	3.6	16	26.0	27	9	-0.4	2.4	-6	0.0	2	-2.3	1.4
	Placebo	Baseline	6	25.0	2.5	21	26.0	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	6	24.0	4.3	16	25.0	28	6	-1.0	2.2	-5	0.0	1	-3.3	1.3
		Week 48	6	23.3	4.4	15	24.0	27	6	-1.7	2.4	-6	-1.5	1	-4.2	0.9
40 <=	SA-ER	Baseline	16	23.9	4.1	14	25.5	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	16	24.1	3.1	19	24.5	28	16	0.3	1.5	-2	0.0	5	-0.6	1.1
		Week 48	16	23.9	3.3	18	25.0	28	16	0.0	1.7	-2	-0.5	4	-0.9	0.9
	Placebo	Baseline	2	23.5	0.7	23	23.5	24	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	2	23.0	0.0	23	23.0	23	2	-0.5	0.7	-1	-0.5	0	-6.9	5.9
		Week 48	2	23.5	0.7	23	23.5	24	2	0.0	0.0	0	0.0	0	.	.
Functional Activity Total																
Age (years)																
< 40	SA-ER	Baseline	9	76.3	11.0	59	81.0	91	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	9	76.1	11.3	56	80.0	89	9	-0.2	3.0	-5	-1.0	4	-2.6	2.1
		Week 48	9	75.6	13.7	45	80.0	89	9	-0.8	5.4	-14	0.0	4	-4.9	3.4
	Placebo	Baseline	6	78.0	10.5	62	81.0	90	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	6	75.0	13.8	51	81.0	86	6	-3.0	5.1	-11	-3.5	3	-8.4	2.4
		Week 48	6	74.7	15.0	51	78.5	91	6	-3.3	5.1	-11	-3.5	3	-8.7	2.0
40 <=	SA-ER	Baseline	16	76.8	14.1	49	78.0	96	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	16	77.2	13.3	49	80.0	98	16	0.4	3.3	-8	0.0	6	-1.3	2.2
		Week 48	16	76.8	12.7	57	79.0	95	16	0.0	5.4	-11	-1.0	8	-2.9	2.9
	Placebo	Baseline	2	73.0	0.0	73	73.0	73	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	2	71.0	2.8	69	71.0	73	2	-2.0	2.8	-4	-2.0	0	-27.4	23.4
		Week 48	2	70.0	0.0	70	70.0	70	2	-3.0	0.0	-3	-3.0	-3	.	.

表 2.7.3.3-28 GNEM-FAS 動作部分、上肢部分、自己管理部分、総点数及びその変化量の体重別推移

Parameter Subgroup	Treatment Group	Analysis Visit	Observed Value at Visit						Change from Baseline							
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% Confidence Interval	
															Lower	Upper
Mobility																
Weight (kg)																
< 60	SA-ER	Baseline	15	25.3	7.0	11	26.0	36	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	15	25.5	7.3	10	27.0	38	15	0.2	1.9	-3	0.0	4	-0.9	1.3
		Week 48	15	25.1	7.1	8	26.0	35	15	-0.1	1.9	-4	0.0	4	-1.2	0.9
	Placebo	Baseline	4	23.5	5.4	19	22.0	31	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	4	22.8	6.2	18	21.0	31	4	-0.8	1.0	-2	-0.5	0	-2.3	0.8
		Week 48	4	22.0	6.7	16	20.5	31	4	-1.5	1.3	-3	-1.5	0	-3.6	0.6
60 <=	SA-ER	Baseline	10	27.2	7.2	14	26.0	37	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	10	27.0	6.2	18	25.5	36	10	-0.2	3.1	-7	0.0	4	-2.4	2.0
		Week 48	10	26.7	6.9	19	24.5	37	10	-0.5	3.5	-7	0.0	5	-3.0	2.0
	Placebo	Baseline	4	24.0	5.5	18	24.0	30	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	4	24.0	4.2	18	25.5	27	4	0.0	2.4	-3	0.0	3	-3.9	3.9
		Week 48	4	24.8	6.6	17	25.0	32	4	0.8	1.3	-1	1.0	2	-1.3	2.8
Upper Extremity																
Weight (kg)																
< 60	SA-ER	Baseline	15	27.0	6.6	5	29.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	15	26.9	7.0	3	28.0	32	15	-0.1	2.3	-4	0.0	3	-1.3	1.2
		Week 48	15	27.3	5.0	13	29.0	32	15	0.3	3.1	-5	-1.0	8	-1.4	2.1
	Placebo	Baseline	4	25.5	3.1	21	26.5	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	4	23.3	4.2	17	25.0	26	4	-2.3	1.7	-4	-2.5	0	-5.0	0.5
		Week 48	4	22.8	3.2	18	24.0	25	4	-2.8	0.5	-3	-3.0	-2	-3.5	-2.0
60 <=	SA-ER	Baseline	10	25.8	4.4	17	25.5	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	10	26.3	4.4	18	27.0	32	10	0.5	1.2	-1	0.5	3	-0.3	1.3
		Week 48	10	25.7	4.7	18	25.5	32	10	-0.1	1.7	-3	0.0	3	-1.3	1.1
	Placebo	Baseline	4	31.3	1.0	30	31.5	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	4	30.5	1.7	28	31.0	32	4	-0.8	1.7	-3	-0.5	1	-3.5	2.0
		Week 48	4	30.8	1.3	29	31.0	32	4	-0.5	1.3	-2	-0.5	1	-2.6	1.6
Self-Care																
Weight (kg)																
< 60	SA-ER	Baseline	15	23.8	4.0	14	25.0	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	15	24.0	3.2	19	25.0	28	15	0.2	1.7	-2	0.0	5	-0.8	1.2
		Week 48	15	23.9	3.7	16	26.0	28	15	0.1	2.4	-6	0.0	4	-1.2	1.5
	Placebo	Baseline	4	23.3	2.1	21	23.0	26	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	4	21.5	3.7	16	23.0	24	4	-1.8	2.4	-5	-1.0	0	-5.5	2.0
		Week 48	4	21.3	4.2	15	23.0	24	4	-2.0	2.8	-6	-1.0	0	-6.5	2.5
60 <=	SA-ER	Baseline	10	24.4	2.8	21	25.5	27	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	10	24.1	2.4	21	24.5	27	10	-0.3	0.8	-2	0.0	1	-0.9	0.3
		Week 48	10	23.8	2.8	19	25.0	27	10	-0.6	0.7	-2	-0.5	0	-1.1	-0.1
	Placebo	Baseline	4	26.0	1.6	24	26.0	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	4	26.0	2.2	23	26.5	28	4	0.0	0.8	-1	0.0	1	-1.3	1.3
		Week 48	4	25.5	1.7	24	25.5	27	4	-0.5	1.3	-2	-0.5	1	-2.6	1.6
Functional Activity Total																
Weight (kg)																
< 60	SA-ER	Baseline	15	76.1	13.7	49	79.0	96	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	15	76.4	14.0	49	80.0	98	15	0.3	2.9	-5	0.0	6	-1.3	1.9
		Week 48	15	76.4	14.0	45	80.0	95	15	0.3	5.4	-14	-1.0	8	-2.7	3.3
	Placebo	Baseline	4	72.3	9.6	62	71.0	85	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	4	67.5	12.4	51	69.5	80	4	-4.8	4.6	-11	-4.0	0	-12.1	2.6
		Week 48	4	66.0	12.2	51	66.5	80	4	-6.3	3.4	-11	-5.5	-3	-11.7	-0.8
60 <=	SA-ER	Baseline	10	77.4	12.2	52	79.5	91	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	10	77.4	10.0	57	80.0	89	10	0.0	3.7	-8	0.0	5	-2.6	2.6
		Week 48	10	76.2	11.4	58	79.0	89	10	-1.2	5.2	-11	-1.0	6	-4.9	2.5
	Placebo	Baseline	4	81.3	7.1	73	81.0	90	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	4	80.5	7.9	69	83.5	86	4	-0.8	3.8	-4	-1.0	3	-6.8	5.3
		Week 48	4	81.0	9.3	70	81.5	91	4	-0.3	2.8	-3	-0.5	3	-4.6	4.1

表 2.7.3.3-29 GNEM-FAS 動作部分、上肢部分、自己管理部分、総点数及びその変化量の罹病期間別推移

Parameter / Subgroup	Treatment Group	Analysis Visit	Observed Value at Visit						Change from Baseline							
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% Confidence Interval	
															Lower	Upper
Mobility																
Duration of Illness (years)																
<= 15	SA-ER	Baseline	22	26.7	7.0	11	26.5	37	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	22	26.8	6.9	10	27.5	38	22	0.1	2.3	-7	0.0	4	-0.9	1.1
		Week 48	22	26.5	7.0	8	26.5	37	22	-0.2	2.1	-4	0.0	4	-1.1	0.7
	Placebo	Baseline	8	23.8	5.1	18	22.5	31	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	8	23.4	5.0	18	24.0	31	8	-0.4	1.8	-3	0.0	3	-1.9	1.1
		Week 48	8	23.4	6.3	16	22.5	32	8	-0.4	1.7	-3	-0.5	2	-1.8	1.0
15 <	SA-ER	Baseline	3	21.3	6.4	14	24.0	26	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	21.0	3.0	18	21.0	24	3	-0.3	3.8	-3	-2.0	4	-9.7	9.1
		Week 48	3	20.7	2.9	19	19.0	24	3	-0.7	6.0	-7	0.0	5	-15.6	14.3
	Placebo	Baseline	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
		Week 48	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Upper Extremity																
Duration of Illness (years)																
<= 15	SA-ER	Baseline	22	27.2	5.6	5	28.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	22	27.3	5.9	3	28.0	32	22	0.0	1.9	-4	0.0	3	-0.8	0.9
		Week 48	22	27.3	4.5	13	28.0	32	22	0.0	2.6	-5	0.0	8	-1.1	1.2
	Placebo	Baseline	8	28.4	3.7	21	29.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	8	26.9	4.9	17	27.0	32	8	-1.5	1.8	-4	-1.5	1	-3.0	0.0
		Week 48	8	26.8	4.8	18	27.0	32	8	-1.6	1.5	-3	-2.0	1	-2.9	-0.4
15 <	SA-ER	Baseline	3	21.3	4.0	17	22.0	25	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	22.3	5.1	18	21.0	28	3	1.0	2.0	-1	1.0	3	-4.0	6.0
		Week 48	3	22.3	5.9	18	20.0	29	3	1.0	3.0	-2	1.0	4	-6.5	8.5
	Placebo	Baseline	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
		Week 48	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Self-Care																
Duration of Illness (years)																
<= 15	SA-ER	Baseline	22	24.5	3.5	14	26.0	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	22	24.4	2.9	19	25.5	28	22	-0.1	1.5	-2	0.0	5	-0.8	0.5
		Week 48	22	24.2	3.3	16	26.0	28	22	-0.3	1.8	-6	0.0	4	-1.1	0.5
	Placebo	Baseline	8	24.6	2.3	21	25.0	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	8	23.8	3.7	16	23.5	28	8	-0.9	1.9	-5	0.0	1	-2.5	0.7
		Week 48	8	23.4	3.7	15	24.0	27	8	-1.3	2.2	-6	-0.5	1	-3.1	0.6
15 <	SA-ER	Baseline	3	20.7	0.6	20	21.0	21	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	21.7	0.6	21	22.0	22	3	1.0	1.0	0	1.0	2	-1.5	3.5
		Week 48	3	21.3	2.5	19	21.0	24	3	0.7	3.1	-2	0.0	4	-6.9	8.3
	Placebo	Baseline	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
		Week 48	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Functional Activity Total																
Duration of Illness (years)																
<= 15	SA-ER	Baseline	22	78.4	12.3	49	81.5	96	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	22	78.4	12.1	49	81.0	98	22	0.0	3.1	-8	0.0	6	-1.4	1.4
		Week 48	22	78.0	12.3	45	81.0	95	22	-0.5	4.6	-14	-1.0	8	-2.5	1.6
	Placebo	Baseline	8	76.8	9.2	62	76.0	90	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	8	74.0	11.9	51	76.5	86	8	-2.8	4.5	-11	-3.5	3	-6.5	1.0
		Week 48	8	73.5	12.9	51	73.5	91	8	-3.3	4.3	-11	-3.0	3	-6.8	0.3
15 <	SA-ER	Baseline	3	63.3	9.8	52	69.0	69	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	65.0	7.2	57	67.0	71	3	1.7	3.5	-2	2.0	5	-7.1	10.4
		Week 48	3	64.3	11.0	58	58.0	77	3	1.0	10.	-11	6.0	8	-24.9	26.9
	Placebo	Baseline	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
		Week 48	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.3.3-30 GNEM-FAS 動作部分、上肢部分、自己管理部分、総点数及びその変化量の投与開始前の上肢筋力合計点数別推移

Parameter / Subgroup	Treatment Group	Analysis Visit	Observed Value at Visit						Change from Baseline							
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% Confidence Interval	
															Lower	Upper
Mobility																
UEC Score at Baseline																
< 25	SA-ER	Baseline	7	21.4	9.0	11	18.0	35	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	7	20.3	6.4	10	19.0	28	7	-1.1	3.4	-7	-1.0	4	-4.3	2.0
		Week 48	7	19.7	7.3	8	19.0	31	7	-1.7	4.0	-7	-3.0	5	-5.4	2.0
	Placebo	Baseline	2	19.5	0.7	19	19.5	20	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	2	18.0	0.0	18	18.0	18	2	-1.5	0.7	-2	-1.5	-1	-7.9	4.9
		Week 48	2	17.0	1.4	16	17.0	18	2	-2.5	0.7	-3	-2.5	-2	-8.9	3.9
25 <=	SA-ER	Baseline	18	27.8	5.4	19	26.5	37	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	18	28.3	5.6	19	28.5	38	18	0.5	1.8	-3	0.0	4	-0.4	1.4
		Week 48	18	28.1	5.2	19	27.5	37	18	0.3	1.7	-2	0.0	4	-0.6	1.1
	Placebo	Baseline	6	25.2	5.1	18	25.5	31	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	6	25.2	4.4	18	25.5	31	6	0.0	1.9	-3	0.0	3	-2.0	2.0
		Week 48	6	25.5	5.8	17	25.5	32	6	0.3	1.2	-1	0.5	2	-0.9	1.6
Upper Extremity																
UEC Score at Baseline																
< 25	SA-ER	Baseline	7	22.0	8.7	5	25.0	30	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	7	21.0	8.6	3	25.0	28	7	-1.0	1.6	-4	-1.0	1	-2.5	0.5
		Week 48	7	21.9	5.8	13	21.0	30	7	-0.1	4.1	-5	-2.0	8	-4.0	3.7
	Placebo	Baseline	2	24.0	4.2	21	24.0	27	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	2	21.0	5.7	17	21.0	25	2	-3.0	1.4	-4	-3.0	-2	-15.7	9.7
		Week 48	2	21.0	4.2	18	21.0	24	2	-3.0	0.0	-3	-3.0	-3	.	.
25 <=	SA-ER	Baseline	18	28.3	2.9	24	28.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	18	28.9	2.4	24	28.5	32	18	0.6	1.8	-4	0.5	3	-0.3	1.5
		Week 48	18	28.6	2.8	23	29.0	32	18	0.3	1.9	-3	0.0	4	-0.7	1.2
	Placebo	Baseline	6	29.8	2.4	26	30.5	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	6	28.8	2.9	25	29.5	32	6	-1.0	1.7	-3	-0.5	1	-2.8	0.8
		Week 48	6	28.7	3.4	24	30.0	32	6	-1.2	1.5	-3	-1.5	1	-2.7	0.4
Self-Care																
UEC Score at Baseline																
< 25	SA-ER	Baseline	7	21.1	4.1	14	21.0	27	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	7	21.4	2.8	19	21.0	27	7	0.3	2.4	-2	0.0	5	-1.9	2.5
		Week 48	7	20.7	3.9	16	19.0	26	7	-0.4	3.2	-6	0.0	4	-3.3	2.5
	Placebo	Baseline	2	22.0	1.4	21	22.0	23	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	2	19.5	4.9	16	19.5	23	2	-2.5	3.5	-5	-2.5	0	-34.3	29.3
		Week 48	2	19.0	5.7	15	19.0	23	2	-3.0	4.2	-6	-3.0	0	-41.1	35.1
25 <=	SA-ER	Baseline	18	25.2	2.7	20	26.0	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	18	25.1	2.3	21	26.0	28	18	-0.1	1.0	-2	0.0	2	-0.6	0.4
		Week 48	18	25.1	2.1	21	26.0	28	18	-0.1	1.3	-2	0.0	4	-0.7	0.6
	Placebo	Baseline	6	25.5	1.8	23	26.0	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	6	25.2	2.1	23	25.0	28	6	-0.3	1.0	-2	0.0	1	-1.4	0.8
		Week 48	6	24.8	1.7	23	24.0	27	6	-0.7	1.2	-2	-0.5	1	-1.9	0.6
Functional Activity Total																
UEC Score at Baseline																
< 25	SA-ER	Baseline	7	64.6	14.3	49	60.0	91	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	7	62.7	11.0	49	60.0	83	7	-1.9	4.1	-8	-2.0	5	-5.7	2.0
		Week 48	7	62.3	13.6	45	58.0	87	7	-2.3	8.2	-14	-2.0	8	-9.9	5.3
	Placebo	Baseline	2	65.5	4.9	62	65.5	69	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	2	58.5	10.6	51	58.5	66	2	-7.0	5.7	-11	-7.0	-3	-57.8	43.8
		Week 48	2	57.0	8.5	51	57.0	63	2	-8.5	3.5	-11	-8.5	-6	-40.3	23.3
25 <=	SA-ER	Baseline	18	81.3	8.8	65	82.0	96	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	18	82.3	7.8	68	82.0	98	18	1.0	2.3	-2	0.0	6	-0.2	2.2
		Week 48	18	81.8	7.3	67	82.0	95	18	0.5	3.7	-6	-0.5	8	-1.3	2.3
	Placebo	Baseline	6	80.5	6.8	73	81.0	90	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	6	79.2	6.8	69	81.0	86	6	-1.3	3.4	-5	-2.0	3	-4.9	2.3
		Week 48	6	79.0	8.5	70	78.5	91	6	-1.5	2.9	-5	-2.5	3	-4.6	1.6