表 2.7.3.3-31 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 GNEM-FAS 上肢部分の点数別推移

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																
Upper Extremity of GNEM-FAS Score at Baseline																
< 24	SA-ER	Baseline	3	23.3	8.3	14	26.0	30	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	23.0	4.6	18	24.0	27	3	-0.3	3.8	-3	-2.0	4	-9.7	9.1
		Week 48	3	21.3	4.0	19	19.0	26	3	-2.0	6.2	-7	-4.0	5	-17.5	13.5
	Placebo	Baseline	1	20.0	.	20	20.0	20	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	1	18.0	.	18	18.0	18	1	-2.0	.	-2	-2.0	-2	.	.
		Week 48	1	18.0	.	18	18.0	18	1	-2.0	.	-2	-2.0	-2	.	.
24 <=	SA-ER	Baseline	22	26.4	7.0	11	26.0	37	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	22	26.5	7.0	10	27.0	38	22	0.1	2.3	-7	0.0	4	-0.9	1.1
		Week 48	22	26.4	7.0	8	26.5	37	22	0.0	1.9	-4	0.0	4	-0.9	0.8
	Placebo	Baseline	7	24.3	5.2	18	24.0	31	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	7	24.1	4.8	18	24.0	31	7	-0.1	1.8	-3	0.0	3	-1.8	1.5
		Week 48	7	24.1	6.4	16	23.0	32	7	-0.1	1.7	-3	0.0	2	-1.7	1.4
Upper Extremity																
Upper Extremity of GNEM-FAS Score at Baseline																
< 24	SA-ER	Baseline	3	14.7	8.7	5	17.0	22	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	14.0	9.6	3	18.0	21	3	-0.7	1.5	-2	-1.0	1	-4.5	3.1
		Week 48	3	17.0	3.6	13	18.0	20	3	2.3	5.1	-2	1.0	8	-10.4	15.1
	Placebo	Baseline	1	21.0	.	21	21.0	21	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	1	17.0	.	17	17.0	17	1	-4.0	.	-4	-4.0	-4	.	.
		Week 48	1	18.0	.	18	18.0	18	1	-3.0	.	-3	-3.0	-3	.	.
24 <=	SA-ER	Baseline	22	28.1	2.8	24	28.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	22	28.4	2.4	24	28.0	32	22	0.3	1.9	-4	0.0	3	-0.6	1.1
		Week 48	22	28.0	3.2	21	28.5	32	22	-0.1	2.1	-5	0.0	4	-1.1	0.8
	Placebo	Baseline	7	29.4	2.4	26	30.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	7	28.3	3.0	25	28.0	32	7	-1.1	1.6	-3	-1.0	1	-2.6	0.3
		Week 48	7	28.0	3.6	24	29.0	32	7	-1.4	1.5	-3	-2.0	1	-2.8	0.0
Self-Care																
Upper Extremity of GNEM-FAS Score at Baseline																
< 24	SA-ER	Baseline	3	18.7	4.0	14	21.0	21	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	20.7	1.5	19	21.0	22	3	2.0	2.6	0	1.0	5	-4.6	8.6
		Week 48	3	19.3	1.5	18	19.0	21	3	0.7	3.1	-2	0.0	4	-6.9	8.3
	Placebo	Baseline	1	21.0	.	21	21.0	21	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	1	16.0	.	16	16.0	16	1	-5.0	.	-5	-5.0	-5	.	.
		Week 48	1	15.0	.	15	15.0	15	1	-6.0	.	-6	-6.0	-6	.	.
24 <=	SA-ER	Baseline	22	24.8	2.8	19	26.0	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	22	24.5	2.7	19	25.5	28	22	-0.3	1.0	-2	0.0	2	-0.7	0.2
		Week 48	22	24.5	3.0	16	26.0	28	22	-0.3	1.8	-6	0.0	4	-1.1	0.5
	Placebo	Baseline	7	25.1	1.9	23	26.0	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	7	24.9	2.1	23	24.0	28	7	-0.3	1.0	-2	0.0	1	-1.2	0.6
		Week 48	7	24.6	1.7	23	24.0	27	7	-0.6	1.1	-2	0.0	1	-1.6	0.5
Functional Activity Total																
Upper Extremity of GNEM-FAS Score at Baseline																
< 24	SA-ER	Baseline	3	56.7	10.8	49	52.0	69	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	57.7	9.0	49	57.0	67	3	1.0	3.6	-2	0.0	5	-8.0	10.0
		Week 48	3	57.7	0.6	57	58.0	58	3	1.0	10.	-11	6.0	8	-24.9	26.9
	Placebo	Baseline	1	62.0	.	62	62.0	62	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	1	51.0	.	51	51.0	51	1	-11.0	.	-11	-11.0	-11	.	.
		Week 48	1	51.0	.	51	51.0	51	1	-11.0	.	-11	-11.0	-11	.	.
24 <=	SA-ER	Baseline	22	79.3	10.6	59	81.5	96	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	22	79.4	10.4	56	81.0	98	22	0.1	3.1	-8	0.0	6	-1.3	1.5
		Week 48	22	78.9	11.4	45	81.0	95	22	-0.5	4.6	-14	-1.0	8	-2.5	1.6
	Placebo	Baseline	7	78.9	7.6	69	79.0	90	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	7	77.3	8.0	66	80.0	86	7	-1.6	3.2	-5	-3.0	3	-4.5	1.4
		Week 48	7	76.7	9.8	63	77.0	91	7	-2.1	3.2	-6	-3.0	3	-5.1	0.8

表 2.7.3.3-32 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発症年齢別推移

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 of Onset (years)																
< 25	SA-ER	Baseline	3	18.0	7.0	11	18.0	25	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	18.0	7.5	10	19.0	25	3	0.0	1.0	-1	0.0	1	-2.5	2.5
		Week 48	3	17.3	8.6	8	19.0	25	3	-0.7	2.1	-3	0.0	1	-5.8	4.5
	Placebo	Baseline	1	19.0	.	19	19.0	19	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	1	18.0	.	18	18.0	18	1	-1.0	.	-1	-1.0	-1	.	.
		Week 48	1	16.0	.	16	16.0	16	1	-3.0	.	-3	-3.0	-3	.	.
25 <=	SA-ER	Baseline	22	27.1	6.4	14	26.5	37	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	22	27.2	6.0	16	27.5	38	22	0.0	2.5	-7	0.0	4	-1.1	1.2
		Week 48	22	26.9	6.0	16	26.5	37	22	-0.2	2.7	-7	0.0	5	-1.4	1.0
	Placebo	Baseline	7	24.4	5.1	18	24.0	31	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	7	24.1	4.8	18	24.0	31	7	-0.3	1.9	-3	0.0	3	-2.0	1.5
		Week 48	7	24.4	6.0	17	23.0	32	7	0.0	1.4	-2	0.0	2	-1.3	1.3
Upper Extremity																
Age of Onset (years)																
< 25	SA-ER	Baseline	3	29.3	3.1	26	30.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	28.0	3.5	26	26.0	32	3	-1.3	2.3	-4	0.0	0	-7.1	4.4
		Week 48	3	27.0	5.6	21	28.0	32	3	-2.3	2.5	-5	-2.0	0	-8.6	3.9
	Placebo	Baseline	1	27.0	.	27	27.0	27	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	1	25.0	.	25	25.0	25	1	-2.0	.	-2	-2.0	-2	.	.
		Week 48	1	24.0	.	24	24.0	24	1	-3.0	.	-3	-3.0	-3	.	.
25 <=	SA-ER	Baseline	22	26.1	6.0	5	26.5	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	22	26.5	6.3	3	28.0	32	22	0.4	1.8	-4	0.0	3	-0.4	1.2
		Week 48	22	26.6	4.9	13	28.0	32	22	0.5	2.5	-3	0.0	8	-0.6	1.6
	Placebo	Baseline	7	28.6	4.0	21	30.0	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	7	27.1	5.2	17	28.0	32	7	-1.4	1.9	-4	-1.0	1	-3.2	0.3
		Week 48	7	27.1	5.1	18	29.0	32	7	-1.4	1.5	-3	-2.0	1	-2.8	0.0
Self-Care																
Age of Onset (years)																
< 25	SA-ER	Baseline	3	24.0	2.0	22	24.0	26	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	22.7	3.1	20	22.0	26	3	-1.3	1.2	-2	-2.0	0	-4.2	1.5
		Week 48	3	22.7	5.8	16	26.0	26	3	-1.3	4.2	-6	0.0	2	-11.7	9.0
	Placebo	Baseline	1	23.0	.	23	23.0	23	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	1	23.0	.	23	23.0	23	1	0.0	.	0	0.0	0	.	.
		Week 48	1	23.0	.	23	23.0	23	1	0.0	.	0	0.0	0	.	.
25 <=	SA-ER	Baseline	22	24.0	3.7	14	25.5	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	22	24.2	2.9	19	25.0	28	22	0.2	1.4	-2	0.0	5	-0.4	0.8
		Week 48	22	24.0	3.0	18	25.5	28	22	0.0	1.5	-2	0.0	4	-0.7	0.7
	Placebo	Baseline	7	24.9	2.3	21	26.0	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	7	23.9	4.0	16	24.0	28	7	-1.0	2.0	-5	0.0	1	-2.8	0.8
		Week 48	7	23.4	4.0	15	24.0	27	7	-1.4	2.3	-6	-1.0	1	-3.6	0.7
Functional Activity Total																
Age of Onset (years)																
< 25	SA-ER	Baseline	3	71.3	12.0	59	72.0	83	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	3	68.7	13.6	56	67.0	83	3	-2.7	2.5	-5	-3.0	0	-8.9	3.6
		Week 48	3	67.0	19.7	45	73.0	83	3	-4.3	8.4	-14	0.0	1	-25.2	16.5
	Placebo	Baseline	1	69.0	.	69	69.0	69	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	1	66.0	.	66	66.0	66	1	-3.0	.	-3	-3.0	-3	.	.
		Week 48	1	63.0	.	63	63.0	63	1	-6.0	.	-6	-6.0	-6	.	.
25 <=	SA-ER	Baseline	22	77.3	13.1	49	80.0	96	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	22	77.9	12.1	49	80.5	98	22	0.6	3.0	-8	0.0	6	-0.8	1.9
		Week 48	22	77.6	11.7	57	79.5	95	22	0.3	4.7	-11	-1.0	8	-1.8	2.4
	Placebo	Baseline	7	77.9	9.4	62	79.0	90	-	-	-	-	-	-	-	-
		Week 24	7	75.1	12.3	51	80.0	86	7	-2.7	4.8	-11	-4.0	3	-7.2	1.7
		Week 48	7	75.0	13.1	51	77.0	91	7	-2.9	4.5	-11	-3.0	3	-7.0	1.3

2.7.3.3.4.2 外国第Ⅱ相試験（UX001-CL201）

6 g/日投与での上肢筋力合計点数は 48 週間減少することなく推移した。48 週時において 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、個々の筋力の投与開始前値からの変化量についても、200 m 以上歩行可能例で総じて増加傾向を認めた。（表 2.7.3.3-33、表 2.7.3.3-34）

表 2.7.3.3-33 外国第Ⅱ相試験における上肢筋力の変化量（48 週）

	(0/6 + 6/6 SA-ER) (n=24) 対 (0/3 + 3/3 SA-ER) (n=23)		6/6 SA-ER (n=15) 対 3/3 SA-ER (n=18)	
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)	+3.46 (1.17, 5.75)	0.0031	+2.82 (-0.75, 6.39)	0.12
握力	+0.82 (-0.66, 2.29)	-	+1.47 (-0.66, 3.59)	-
肘屈筋	+0.63 (-0.20, 1.46)	-	+0.32 (-0.97, 1.60)	-
肘伸筋	+0.24 (-0.35, 0.83)	-	+0.40 (-0.50, 1.30)	-
肩外転筋	+1.31 (0.47, 2.16)	-	+1.00 (-0.17, 2.16)	-

表 2.7.3.3-34 外国第Ⅱ相試験における上肢筋力の変化量（48 週）
（6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能例）

	(0/6 + 6/6 SA-ER) (n=17) 対 (0/3 + 3/3 SA-ER) (n=16)		6/6 SA-ER (n=11) 対 3/3 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)	-

また、48 週間において最も曝露が多い群（6/6）（n=15）と最も曝露が少ない群（0/3）（n=5）を比較した。48 週における上肢筋力合計点数の投与開始前値からの最小二乗平均変化量は、6/6 では 0/3 に対して+4.82 kg 大きく（P=0.0042）、さらに 6MWT で 200 m 以上歩行可能例に限定すると 6/6（n=11）は 0/3（n=4）に対して+6.78 kg 大きかった（P<0.0001）。

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

国内有効性確認試験では、自然歴として一定期間に上肢筋力合計点数の低下が予測でき、適切に有効性を評価できる集団として、「GNE ミオパチー機能活動尺度（GNEM-FAS）の上肢部分の投与開始前値の点数が 24 点以上」かつ「罹病期間が 5 年以上 15 年以下」を選択基準として採用した。これは、以下のような部分集団の検討を経て決定した。

筋力は体格や年齢、性別により同じ値でも意味が違うが、GNEM-FAS の上肢部分の点数は患者の状態（疾患の進行の程度）をより表していると考えられた。そこで、国内外の二重盲検試験において、疾患の進行の程度が軽度である患者として、GNEM-FAS の上肢部分の投与開始前値の点数が 30 点以上で、罹病期間が 5 年以上 15 年以下の部分集団での有効性を検討した（表 2.7.3.3-35）。次いで、投与開始前値における GNEM-FAS の上肢部分の点数別に上肢筋力合計点数

変化量を確認し、「GNEM-FAS の上肢部分の点数前値が 24 点以上」の患者を対象とした（表 2.7.3.3-36）。なお、罹病期間は、筋力の低下にも個人差があり、罹病期間 5 年未満では低下の程度の判断が難しいと考えたこと、罹病期間 15 年を越える軽症の患者は今後も病勢は進行しないと考えたことから 5 年以上 15 年以下とした。

表 2.7.3.3-35 国内外の二重盲検試験における上肢筋力合計点数の変化量の比較

実施場所	資料区分	試験番号	区分	投与群	例数	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化率	変化量の群間差(95%信頼区間)	ANCOVA 変化量の群間差(95%信頼区間)	変化率の群間差(95%信頼区間)	ANCOVA 変化率の群間差(95%信頼区間)
						平均値±標準偏差（kg）							
国内試験	評価資料	第Ⅱ/Ⅲ相	A	SA-ER 6 g/日	5	32.2±13.7	30.6±14.5	-1.6±1.3	-7.3±8.8	4.7 (1.1, 8.2)	6.0 (0.2, 11.9)	3.9 (-10.0, 17.8)	15.6 (-0.6, 31.9)
				プラセボ	3	56.9±8.3	50.6±9.1	-6.3±2.9	-11.3±5.1				
			B	SA-ER 6 g/日	10	31.2±15.7	31.8±16.3	0.7±4.3	4.1±18.8	2.1 (-8.1, 12.4)	2.0 (-9.7, 13.8)	14.9 (-29.7, 59.5)	19.8 (-30.0, 69.7)
				プラセボ	1	13.5	12.0	-1.4	-10.8				
外国試験	参考資料	第Ⅱ相	A	SA-ER 3 g/日 6 g/日	2	107.6±2.8	114.1±1.2	6.4±4.0	6.0±3.8	8.5 (-1.4, 18.4)	13.6 (-44.8, 71.9)	10.7 (-8.8, 30.1)	11.3 (-105.1, 127.6)
				プラセボ	4	44.8±9.3	42.8±9.9	-2.0±4.2	-4.6±9.1				
			B	SA-ER 3 g/日 6 g/日	30	38.0±19.1	37.5±20.6	-0.5±3.6	-4.3±12.2	1.4 (-1.4, 4.3)	1.2 (-1.6, 4.0)	2.0 (-7.3, 11.2)	0.6 (-7.7, 9.0)
				プラセボ	8	33.5±15.4	31.5±15.1	-1.9±3.0	-6.3±7.7				
		第Ⅲ相	A	SA-ER 6 g/日	10	66.1±29.6	66.5±33.7	0.5±4.9	-2.8±11.0	4.4 (0.4, 8.4)	4.3 (0.3, 8.4)	4.1 (-2.8, 11.0)	3.6 (-2.7, 9.9)
				プラセボ	16	61.9±32.5	57.9±31.3	-3.9±4.7	-6.9±6.2				
			B	SA-ER 6 g/日	34	52.9±26.3	49.7±26.9	-3.2±5.6	-9.5±13.9	-0.3 (-3.4, 2.7)	-0.3 (-3.4, 2.8)	-3.3 (-11.1, 4.5)	-3.3 (-10.8, 4.3)
				プラセボ	27	53.0±27.3	50.1±27.3	-2.9±6.4	-6.2±16.6				

区分 A：GNEM-FAS の上肢部分の投与開始前値の点数が 30 点以上で、罹病期間が 5 年以上 15 年以下の集団。区分 B：区分 A 以外の集団。

表 2.7.3.3-36 国内外の二重盲検試験における GNEM-FAS の上肢部分の点数別の上肢筋力合計点数変化量

上肢点数前値		32	31	30	29	28	27	24～26	20～23	～19
SA-ER	例数	21	10	7	11	6	10	6	11	9
	平均値	0.7	-0.9	0.8	-5.3	-2.5	-1.6	0.6	-2.3	-1.1
	標準誤差	1.1	1.5	2.5	1.6	2.9	0.9	1.5	0.6	1.4
Placebo	例数	21	8	7	2	5	3	6	5	2
	平均値	-2.3	-1.6	-6.2	-4.6	-4.3	-3.3	-3.8	-2.9	-0.9
	標準誤差	1.0	2.9	2.0	4.6	0.9	2.5	3.1	1.0	0.5
t-test	P 値	0.045	0.822	0.046	0.881	0.608	0.421	0.229	0.614	0.947

（累積値）

上肢点数前値		32	～31	～30	～29	～28	～27	～24	～20	～5
SA-ER	例数	21	31	38	49	55	65	71	82	91
	平均値	0.7	0.2	0.3	-0.9	-1.1	-1.2	-1.0	-1.2	-1.2
	標準誤差	1.1	0.9	0.8	0.8	0.8	0.7	0.6	0.5	0.5
Placebo	例数	21	29	36	38	43	46	52	57	59
	平均値	-2.3	-2.1	-2.9	-3.0	-3.2	-3.2	-3.2	-3.2	-3.1
	標準誤差	1.0	1.1	1.0	0.9	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7
t-test	P 値	0.045	0.093	0.013	0.094	0.076	0.057	0.026	0.024	0.022

SA-ER 群は、外国第Ⅱ相試験の SA-ER 3 g/日群も含めて集計した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 非臨床試験での有効量の検討

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部では日本人の GNE ミオパチー患者に 2 番目に多いミスセンス変異を有するヒト GNE トランスジーンのみを発現する病態モデルマウス（GNE－/－hGNE D176V-Tg）を GNE－KO マウスとヒト GNE 遺伝子の p.D207V（旧称 D176V）変異トランスジェニックマウスの掛け合わせにより作製し、アセノイラミン酸、ManNAc 及びシアル酸化合物であるシアリル乳糖の効果を検討した。これらの 3 被験物質を飲水中に加え自由に飲水させ、それぞれ 1 日 20 mg/kg の量を摂取するように濃度を調整して与えた（順に 6、5、7 例、水のみの対照群として 10 例）。対照群以外には、モデルマウスと同腹の異常のないマウスを各群同数（計 18 例）設定し、各物質を投与した。生後 10～20 週から投与を開始し、54～57 週目まで連続投与した。いずれの被験物質群も忍容性は良好で、生存率は対照群に比べ有意に改善し、体重、腓腹筋及び前脛骨筋の重量、筋横断面積も増加した。対照群に比べ、血清シアル酸含量はやや増加したが、筋肉や他の組織では結合型シアル酸の有意な増加が認められた。運動機能に関してはトレッドミル、持久力、ぶら下がり試験において、いずれの機能も対照群に優り、血清クレアチンキナーゼ活性はおおむね正常マウスと同等のレベルであった。

2.7.3.4.2 臨床試験での用法・用量の検討

非臨床試験で 1 日 20 mg/kg で有効性が示されたので、60 kgのヒトへの体重換算で 1 日 1,200 mgにて有効性が期待できると考え、東北大学神経内科青木教授は国内第Ⅰ相試験の 1 日用量を 2 倍の 2,400 mgと設定した。しかし、この国内第Ⅰ相試験では血清中遊離アセノイラミン酸濃度でなく血清中総アセノイラミン酸濃度を測定し、また徐放錠でなく即放錠を使用したこともあり、血清中濃度の上昇を確認できなかった。

この試験結果を受け、申請者の米国の協業先であるUltragenyx社では徐放錠を使用して血清中遊離アセノイラミン酸濃度を測定する外国第Ⅰ相試験を行った。アセノイラミン酸を1回650 mg～6,000 mg単回投与、1日1,950 mg～6,000 mg 7日間投与した結果、用量依存的な血清中遊離アセノイラミン酸濃度の上昇傾向が認められたが、325 mg錠を使用した1日4,875 mg 7日間投与と、500 mg錠を使用した6,000 mg 7日間投与で同程度の血清中遊離アセノイラミン酸濃度であった（図 2.7.3.4-1、図 2.7.3.4-2）。高用量の2群で濃度上昇がほぼ頭打ちとなったと考え、外国第Ⅱ相試験は6 g/日を最高用量に3 g/日及びプラセボの3群での試験が実施された。

外国第Ⅱ相試験では血清中遊離アセノイラミン酸濃度に用量相関が認められ、主要評価項目の上肢筋力合計点数の変化において24週時に6 g/日はプラセボに対し有意な変化が認められた（+2.33kg、P=0.040）が、3 g/日はプラセボと差がなかった（+0.59kg、P=0.62）。また、プラセボ群は24週から実薬のいずれかの用量に切り替え、実薬群は24週までと同量を継続投与したが、48週時に6 g/日は3 g/日に対し有意な変化が認められる結果となった（+3.46kg、P=0.0031）。（図 2.7.3.4-3、図 2.7.3.4-4）

更に高用量での有効性の増強の有無を検討するため、外国第Ⅱ相延長試験にて、徐放錠6 g/日と即放カプセル6 g/日を使用した12 g/日投与を実施した。48週の二重盲検試験期間を終了した患者には継続してまず6 g/日を投与し、次いで新規患者13例とともに12 g/日を投与した。その結果、増量による血清中遊離アセノイラミン酸濃度の上昇が認められたが、有効性の増強は大きくなく、一方で放屁（鼓腸）、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至適用量は6 g/日と判断された。（図 2.7.3.4-5、表 2.7.3.4-1）

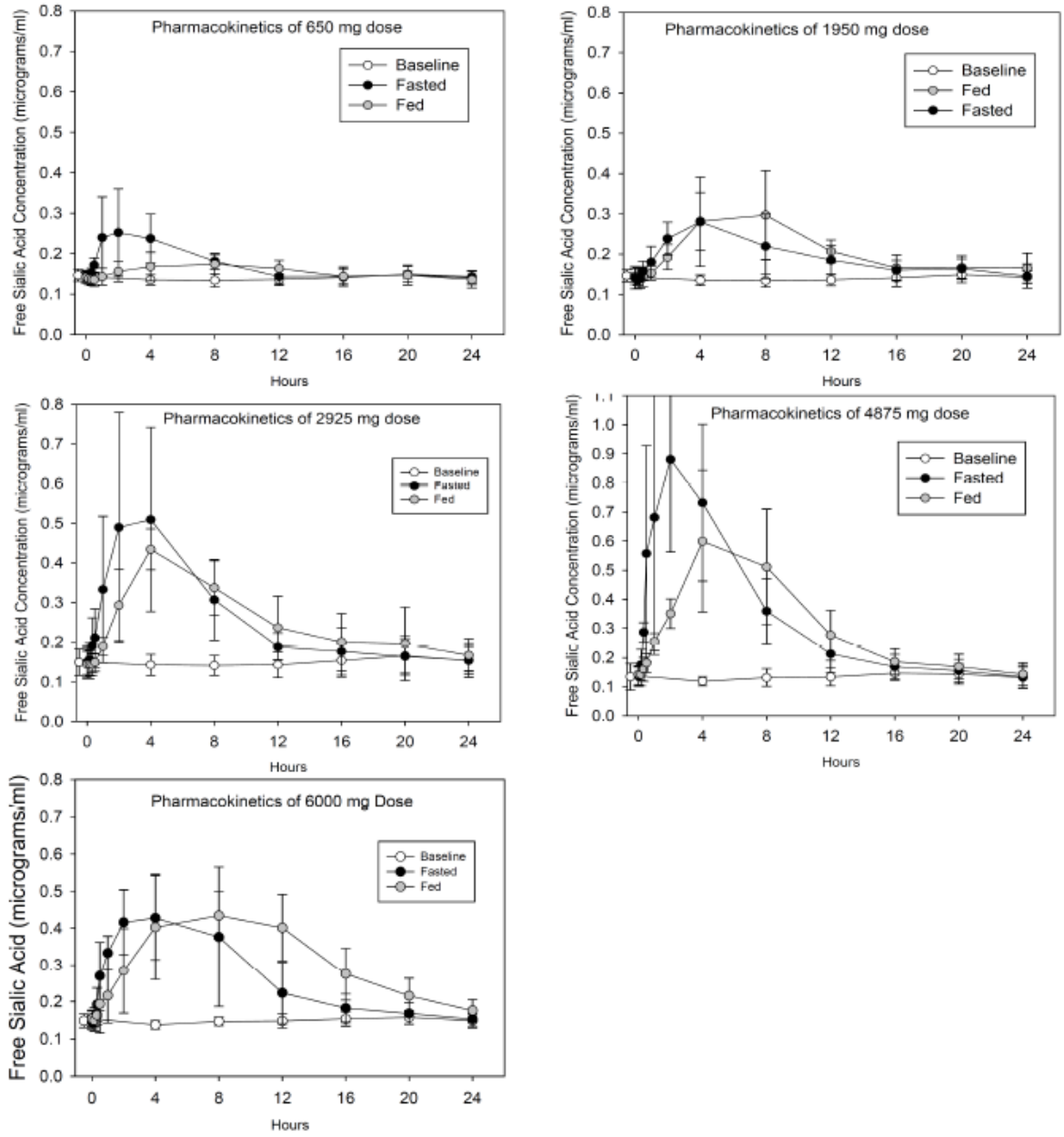
以上より、外国第Ⅲ相試験はプラセボと6 g/日とを比較する二重盲検試験として実施された。

一方、国内では国内第Ⅰ相試験（2）にて外国と同じ徐放錠を使用して1日6 gを7日間投与したときの安全性と薬物動態を検討し、薬物動態が外国と類似していることを確認した（図 2.7.3.4-6、図 2.7.3.4-7、図 2.7.3.4-8）後、外国第Ⅲ相試験と同様な試験計画にてプラセボと6 g/日を比較する国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における上肢筋力合計点数変化量の推移を図 2.7.3.4-9に示した。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、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）を説明変数とした共分散分析を行った。最終評価時点の上肢筋力合計点数変化量の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、SA-ER群で-1.40 kg（-5.92～3.12）、プラセボ群で-6.18 kg（-12.44～0.07）であり、SA-ER群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は4.78 kg（-0.31～9.87）であった（P=0.0635）。上肢筋力合計点数は、SA-ER群に比べ、プラセボ群でより大きく低下した。

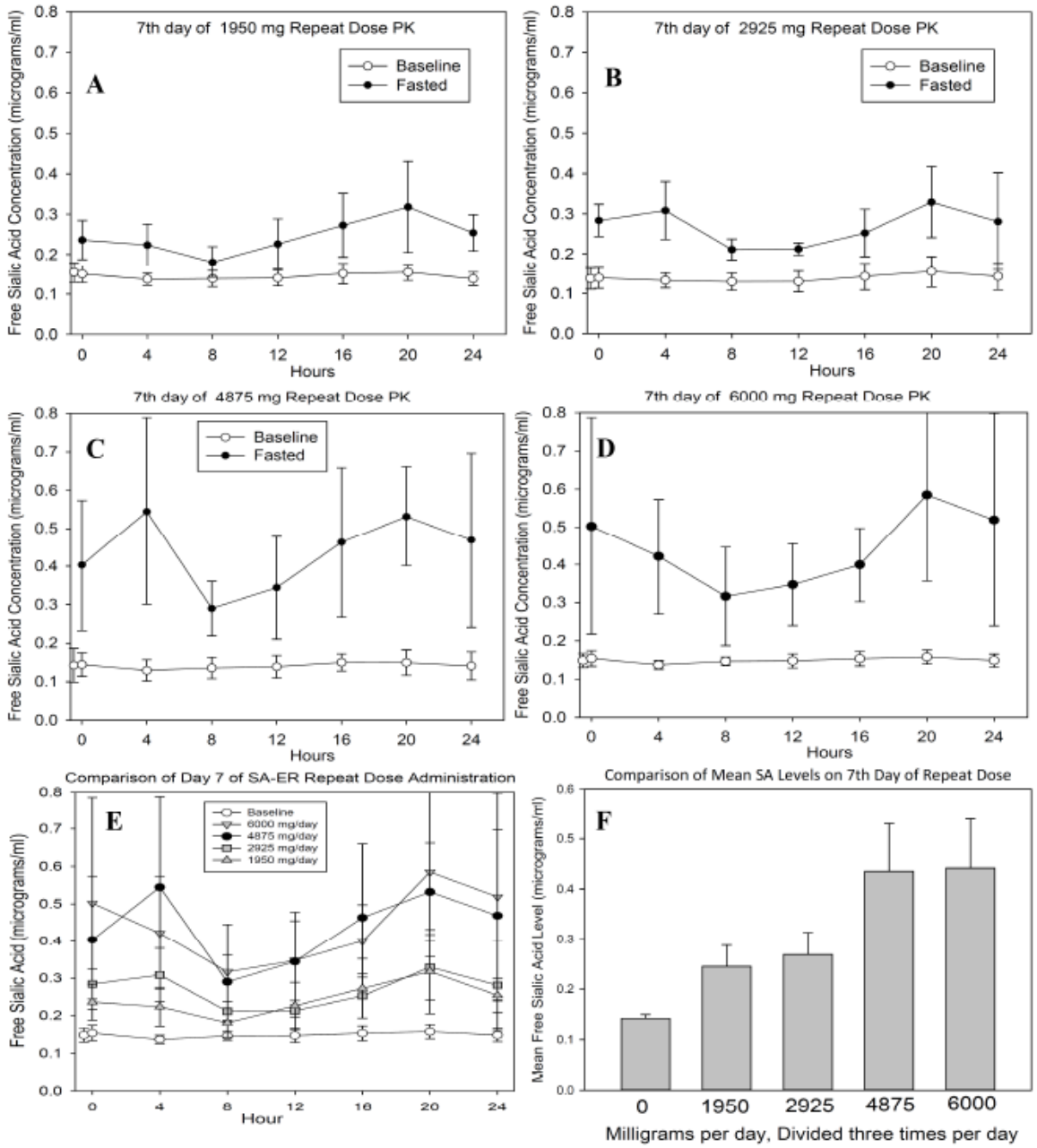
また、変化量を応答変数、投与開始前値を共変量、投与群、時点、性別及び6MWT（<200m、≧200m）を固定効果としたGEE反復測定解析にても、治療期48週時点の変化量の推定値（95%信頼区間）は、SA-ER群で-1.01 kg（-2.48～0.47）、プラセボ群で-5.70 kg（-7.96～-3.43）であり、SA-ER群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は4.69 kg（1.84～7.54）であった（P=0.0013）。プラセボ群では、SA-ER群に比べ上肢筋力合計点数が低下し、その差は有意であった。

その後に実施した国内有効性確認試験においても、主要評価項目である上肢筋力合計点数はプラセボに比し、低下が抑制される結果が得られた（2.7.3.2.3 項参照）。



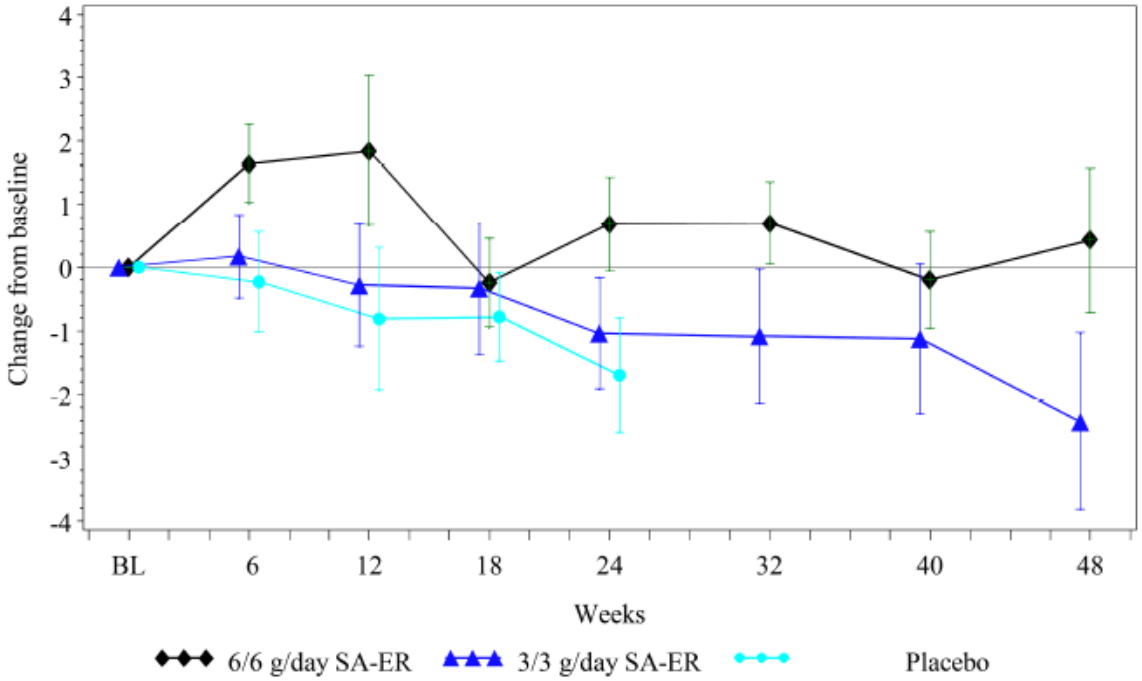
平均値±標準偏差、ITT 解析対象（26 例）、6000 mg 群のみ 500 mg 錠を投与、他の投与群には 325 mg 錠を投与

図 2.7.3.4-1 外国第 I 相試験（UX001-CL101） 単回投与（食前及び食後）時の遊離アセノイラミン酸濃度



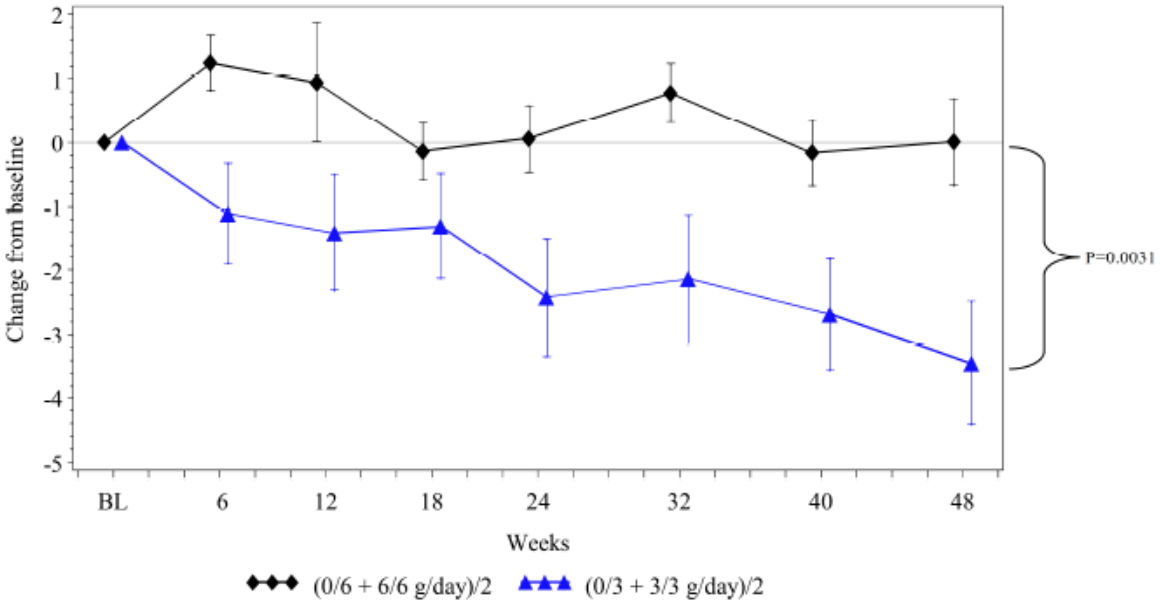
平均値±標準偏差、1 日 1,950 mg、2,925 mg、4,875 mg、6,000 mg（1 日 3 回投与）
投与開始後 7 日目与及び非投与時の血清中遊離シアル酸濃度の推移（A-E）及び平均値（F）

図 2.7.3.4-2 外国第 I 相試験（UX001-CL101）7 日間反復投与時の遊離アセノイラミン酸濃度



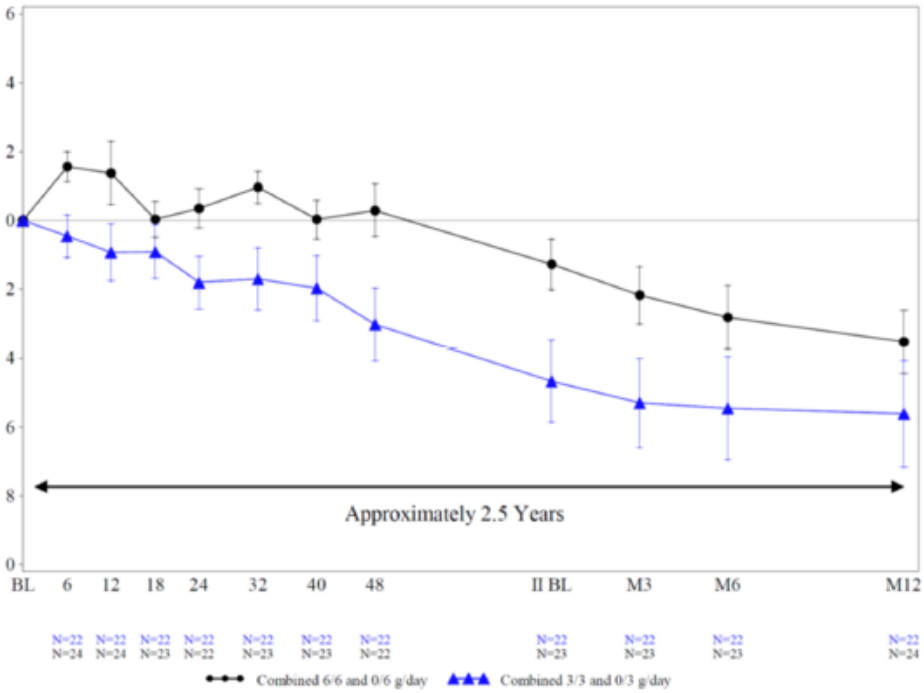
注：24 週以降にはプラセボ群から実薬に移行した症例（0/6 又は 0/3）は含んでいない

図 2.7.3.4-3 外国第Ⅱ相試験における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）



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 週までプラセボを投与例に含めて集計。

図 2.7.3.4-4 外国第Ⅱ相試験における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）



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

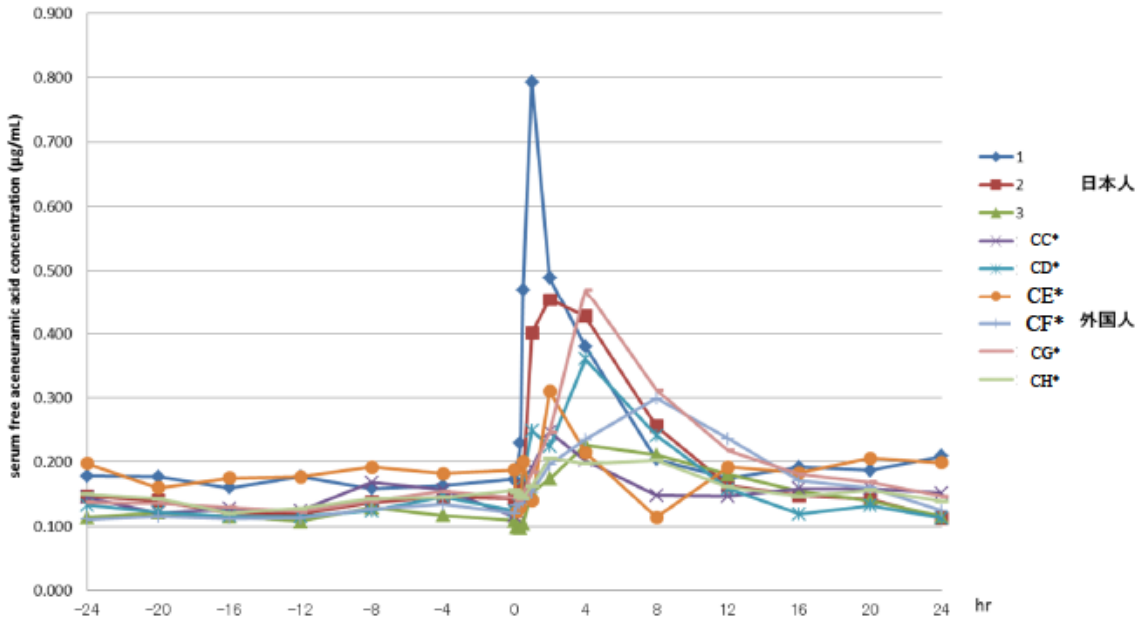
図 2.7.3.4-5 外国第Ⅱ相延長試験におけるクロスオーバー患者の上肢筋力合計点数の推移（ITT 解析対象集団）－統合した用量群ごとの外国第Ⅱ相試験における投与前からの変化量の最小二乗平均（±SE）

表 2.7.3.4-1 外国第Ⅱ相延長試験の発生率 20%以上の TEAE（安全性解析対象集団）

	クロスオーバー例			新規登録例		全例
発生例数（頻度）：n(%) 及び曝露期間で調整した発生件数*	6 g/日	12 g/日	いずれかの用量	6 g/日	12 g/日	いずれかの用量
例数	46	46	46	1	13	59
有害事象を認めた患者-n(%)	43 (93.5)	46 (100)	46 (100)	1 (100)	13 (100)	59 (100)
胃腸障害						
下痢	6 (13.0) 10.894	11 (23.9) 21.663	13 (28.3) 16.967	1 (100) 212.974	5 (38.5) 38.733	18 (30.5) 21.755
消化不良	3 (6.5) 6.225	13 (28.3) 19.256	14 (30.4) 13.573	0	3 (23.1) 19.366	17 (28.8) 14.503
放屁（鼓腸）	8 (17.4) 14.006	24 (52.2) 38.512	27 (58.7) 27.825	0	11 (84.6) 54.871	38 (64.4) 32.354
一般・全身障害および投与部位の状態						
インフルエンザ様疾患	9 (19.6) 24.900	13 (28.3) 27.680	17 (37.0) 26.468	0	6 (46.2) 38.733	23 (39.0) 28.449
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	3 (6.5) 4.669	8 (17.4) 19.256	10 (21.7) 12.895	0	5 (38.5) 45.188	15 (25.4) 18.408
処置による疼痛	25 (54.3) 45.131	0	25 (54.3) 19.681	0	2 (15.4) 9.683	27 (45.8) 17.850
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	9 (19.6) 23.344	10 (21.7) 21.663	17 (37.0) 22.396	0	8 (61.5) 32.277	25 (42.4) 23.986
背部痛	9 (19.6) 18.675	12 (26.1) 20.459	17 (37.0) 19.681	0	3 (23.1) 12.911	20 (33.9) 18.408
筋骨格痛	5 (10.9) 15.562	10 (21.7) 13.238	12 (26.1) 14.252	0	1 (7.7) 3.228	13 (22.0) 12.272
四肢痛	7 (15.2) 20.231	8 (17.4) 21.663	13 (28.3) 21.039	1 (100) 212.974	7 (53.8) 32.277	20 (33.9) 23.986

	クロスオーバー例			新規登録例		全例
発生例数（頻度）：n(%) 及び曝露期間で調整した発生件数*	6 g/日	12 g/日	いずれかの用量	6 g/日	12 g/日	いずれかの用量
神経系障害						
浮動性めまい	5（10.9） 12.450	8（17.4） 10.831	11（23.9） 11.537	0	2（15.4） 9.683	13（22.0） 11.156
頭痛	11（23.9） 28.012	16（34.8） 31.291	21（45.7） 29.861	0	6（46.2） 67.782	27（45.8） 36.258
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	7（15.2） 18.675	10（21.7） 15.645	15（32.6） 16.967	0	1（7.7） 6.455	16（27.1） 15.061
口腔咽頭痛	5（10.9） 9.337	6（13.0） 8.424	10（21.7） 8.823	0	5（38.5） 16.139	15（25.4） 10.041

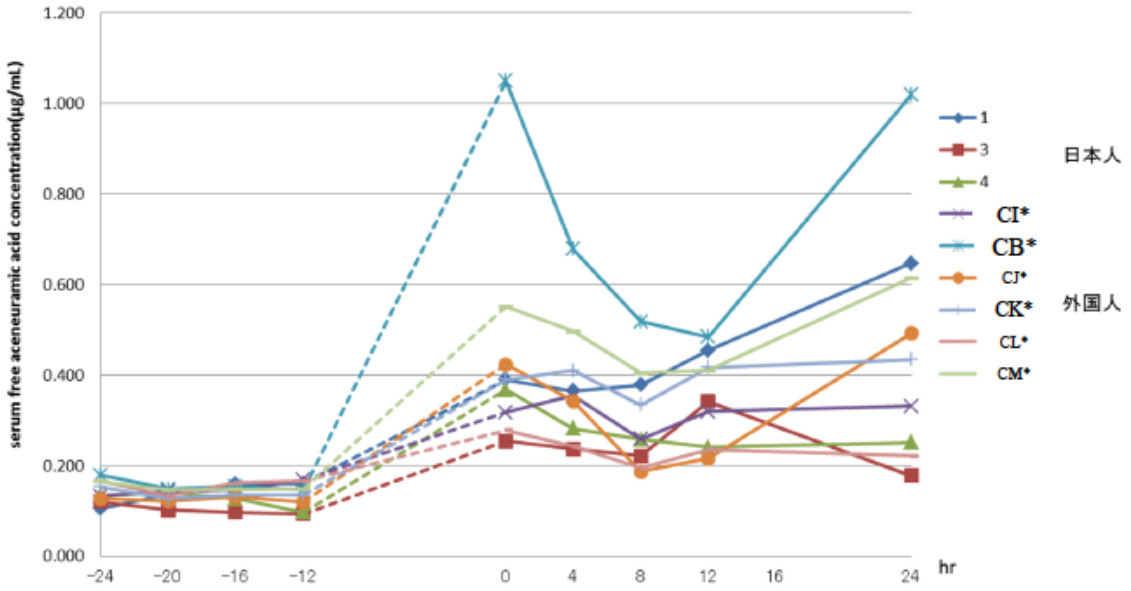
* 曝露期間で調整した発生件数 = 発生件数/100・被験者数・年



（日本人：SA-ER 錠 2,000 mg、外国人：SA-ER 錠 1,950 mg）

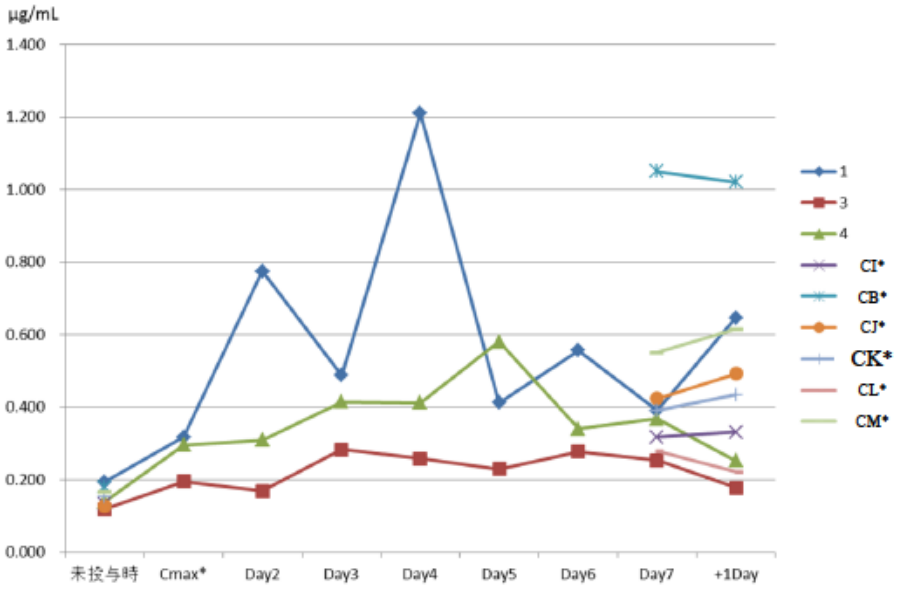
図 2.7.3.4-6 日本人及び外国人における単回投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の比較（国内第Ⅰ相試験（2）、外国第Ⅰ相試験）

＊新薬承認情報提供時に置換



(SA-ER 錠 2,000 mg を 1 日 3 回 7 日間投与、非投与時と投与 7 日目の推移)

図 2.7.3.4-7 日本人及び外国人における非投与時と 7 日間投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の比較（国内第 I 相試験（2)、外国第 I 相試験）



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

図 2.7.3.4-8 国内外の第 I 相試験における 1 日 6 g7 日間投与時の血清中遊離アセノイラミン酸濃度のトラフ値の比較（国内第 I 相試験（2)、外国第 I 相試験）

＊新薬承認情報提供時に置換

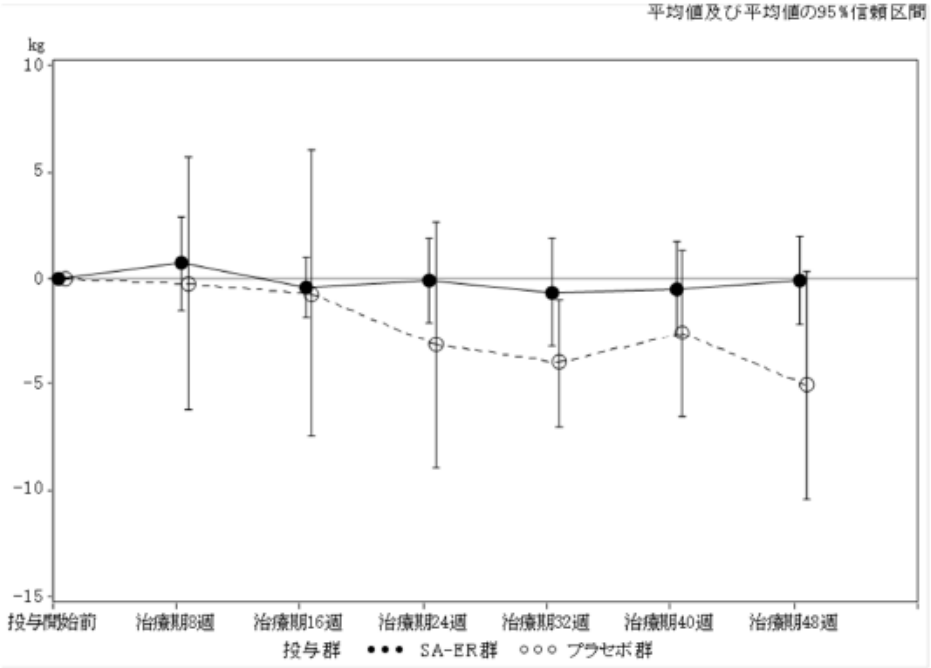


図 2.7.3.4-9 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の上肢筋力合計点数の変化量の推移

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

有効性の主要評価項目である上肢筋力合計点数を基に、効果の持続を検討した。図 2.7.3.5-1 に国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験における上肢筋力合計点数変化量の推移を示した。

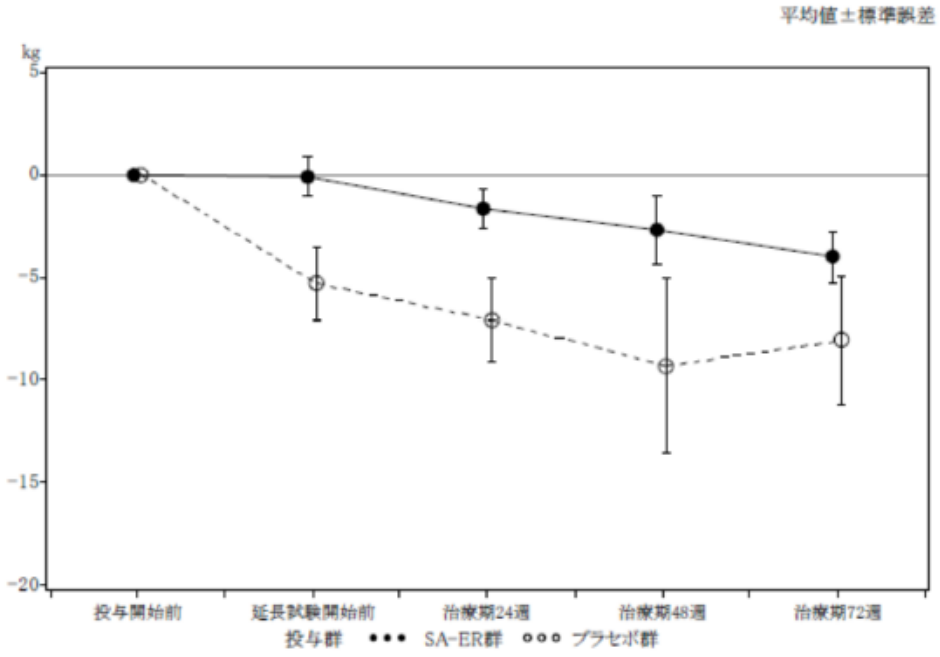
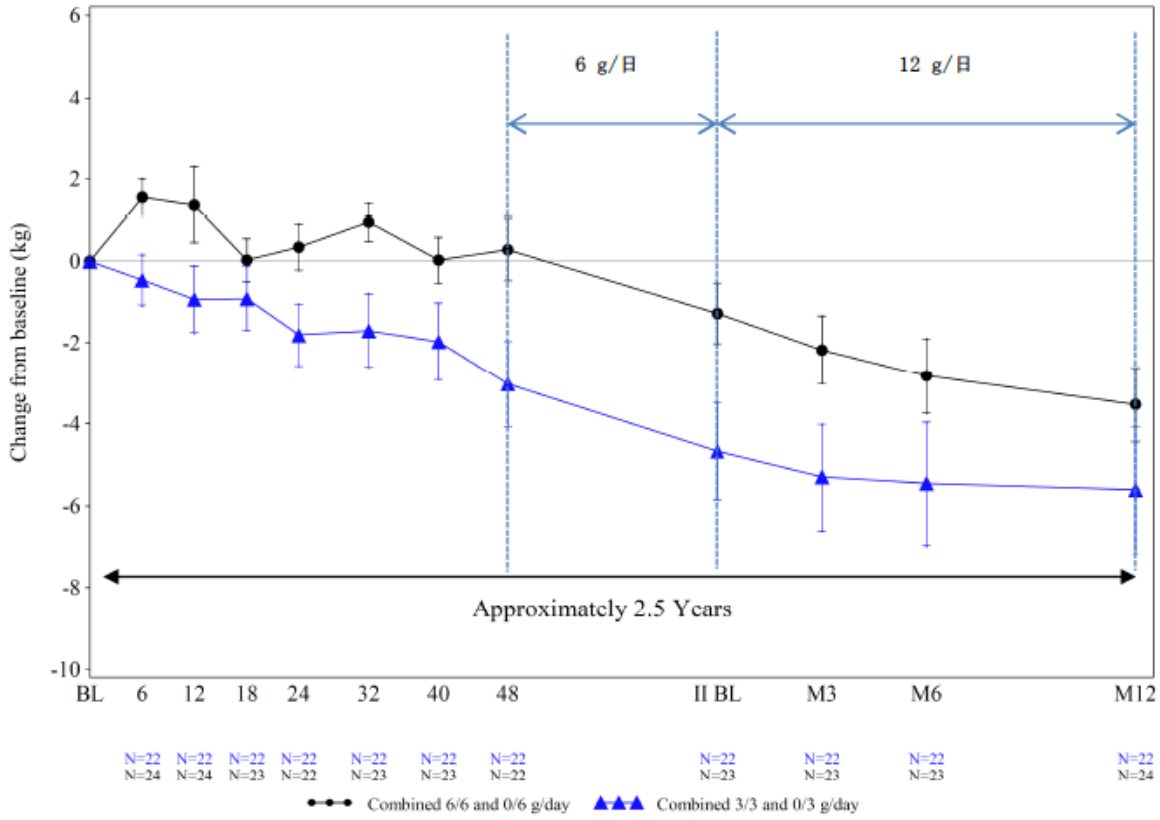


図 2.7.3.5-1 国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験の上肢筋力合計点数の変化量の推移

国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験では、最終評価時点の第Ⅱ/Ⅲ相試験開始前からの上肢筋力合計点数変化量の平均値（標準誤差）は、SA-ER 群で-3.48 kg（1.27）、プラセボ群で-8.10 kg（3.19）であった。プラセボ群は、第Ⅱ/Ⅲ相試験期間終了時点で-5.33 kg、SA-ER 錠に切り替えた本試験期間の最終評価時点では-8.10 kg であり、本試験期間中の低下の程度は第Ⅱ/Ⅲ相試験期間中に比べ緩やかであった。また、48 週間の二重盲検試験期間終了時（延長試験開始時点）の 2 群の差は、その 72 週後の最終評価時点（合計 120 週）でも認められており持続的な有効性が確認された。

一方、外国第Ⅱ相試験とその延長試験のクロスオーバー例において、統合した治療群ごとの上肢筋力合計点数の推移を図 2.7.3.5-2 に示した。延長試験には二重盲検試験からの継続例以外に新規登録例が新たに加わっているが、新規登録例を除いた二重盲検試験からの継続例（クロスオーバー例）のみの上肢筋力合計点数の推移を、24～48 週の二重盲検試験期間の投与量別（6 g/日又は 3 g/日）に示した。外国第Ⅱ相延長試験に移行後、全例が 6 g/日を投与された（第 1 部、平均投与日数：163.7±37.97 日、平均値±SD、以下同様）。この間は、有効性が維持されず、3 g/日からの移行例で 3 g/日投与中の悪化が抑制されなかった。次いで 12 g/日投与に移行したが（第 2 部、345.3±13.76 日）、この間も上肢筋力合計点数の悪化は進行した。しかし、特に二重盲検試験期間が 3 g/日であった例で第 1 部（6 g/日）の期間より低下の割合が減じていた。

外国第Ⅱ相試験における 0/6 及び 6/6 を合わせた群と 0/3 及び 3/3 を合わせた群の外国第Ⅱ相試験投与開始からの上肢筋力合計点数の変化量の推移を比較すると、延長試験開始時における両群の差は延長試験期間中も認められ、最初の 48 週間の投与量の違いによる変化の差が継続したことから計 120 週間の効果の持続が確認された。



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 2.7.3.5-2 クロスオーバー例における外国第Ⅱ相試験（UX001-CL201）投与前から上肢筋力合計点数変化量の推移 最小二乗平均（±SE） - ITT 解析対象集団

外国第Ⅱ相延長試験では、その後第 3 部、第 4 部と約 2 年間に渡り、試験が継続されたが、開発中止に伴い試験途中で中止となったため、上述のような集計はされなかった。

2.7.3.6 参考文献

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

2 Muscular weakness assessment: use of normal isometric strength data. The National Isometric Muscle Strength (NIMS) Database Consortium. Arch Phys Med Rehabil. 1996 Dec;77(12):1251-5.

3 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 Jan;78(1):26-32.

4 Stoll T, Huber E, Seifert B, Michel BA, Stucki G. Maximal isometric muscle strength: normative values and gender-specific relation to age. Clin Rheumatol. 2000;19(2):105-13.

5 Agarwal S, Kiely PD. Two simple, reliable and valid tests of proximal muscle function, and their application to the management of idiopathic inflammatory myositis. Rheumatology (Oxford). 2006 Jul;45(7):874-9. Epub 2006 Jan 31.

6 American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Aug 15;166(4):518-624.

7 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 Mar-Apr;21(2):87-93.

8 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.

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画 5
2.7.4.1.1.2 安全性試験の記述 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 13
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 17
2.7.4.2 有害事象 19
2.7.4.2.1 有害事象の解析 19
2.7.4.2.1.1 比較的よく認められる有害事象 19
2.7.4.2.1.1.1 全体及び試験別の有害事象 19
2.7.4.2.1.1.2 重症度別有害事象及び副作用 26
2.7.4.2.1.1.3 発現までの期間別有害事象及び副作用 34
2.7.4.2.1.1.4 背景因子別の有害事象及び副作用 40
2.7.4.2.1.1.5 投与量別の有害事象 57
2.7.4.2.1.1.6 投与方法別の有害事象 57
2.7.4.2.1.1.7 人種別の有害事象 57
2.7.4.2.1.2 死亡 62
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 62
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 67
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 69
2.7.4.2.1.5.1 国内試験の器官別又は症候群別有害事象の解析 69
2.7.4.2.1.5.2 外国試験の器官別又は症候群別有害事象の解析 71
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 72
2.7.4.3 臨床検査値の評価 72
2.7.4.3.1 一般臨床検査 72
2.7.4.3.1.1 国内臨床試験 72
2.7.4.3.1.2 外国臨床試験 91
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 95
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 99
2.7.4.5.1 内因性要因 99
2.7.4.5.2 外因性要因 99
2.7.4.5.3 薬物相互作用 99
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 99
2.7.4.5.5 過量投与 101
2.7.4.5.6 薬物乱用 101
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 101
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 101
2.7.4.6 市販後データ 102
2.7.4.7 参考文献 102

略語・略号一覧

略語･略号	内容
0/3 g/day、0/3 g/日、0/3	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
0/6 g/day、0/6 g/日、0/6	外国第Ⅱ相試験においてプラセボ 24 週投与後 6 g/日 24 週投与
2MWT	2 分間歩行試験（2 Minute Walk Test）
3/3 g/day、3/3 g/日、3/3	外国第Ⅱ相試験において 3 g/日 48 週投与
6/6 g/day、6/6 g/日、6/6	外国第Ⅱ相試験において 6 g/日 48 週投与
6MWT	6 分間歩行試験（6 Minute Walk Test）
ADR	副作用（adverse drug reaction）
AE	有害事象（adverse event）
AFO	短下肢装具（ankle-foot orthosis）
ALB	アルブミン（albumin）
ALP	アルカリフォスファターゼ（alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノ基転移酵素（alanine aminotransferase）
AMY	アミラーゼ（amylase）
AST	アスパラギン酸アミノ基転移酵素（aspartate aminotransferase）
BMI	ボディマス指数（body mass index）
BS	空腹時血糖（blood sugar）
BUN	血中尿素窒素（blood urea nitrogen）
CK	クレアチンキナーゼ（creatine kinase）
CRE	クレアチニン（creatinine）
CRP	C-反応性タンパク（C-reactive protein）
CTCAE	有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）
D-Bil	直接ビリルビン（direct bilirubin）
DCIS	非浸潤性乳管がん（Ductal carcinoma in situ）
GGT、γ-GTP	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ（gamma glutamyl transpeptidase）
GNE 又は GNE/MNK	グルコサミン（UDP-N-アセチル）-2-エピメラーゼ/N-アセチルマンノサミンキナーゼ（glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase）
GNEM	GNE ミオパチー（GNE myopathy）
Hb	ヘモグロビン（Hemoglobin）
Ht	ヘマトクリット（Hematocrit）
ICH	（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）
IVIG	静注免疫グロブリン製剤（intravenous immune globulin）
K	カリウム（potassium）
LDH	乳酸脱水素酵素（lactate dehydrogenase）
Lip	リパーゼ（lipase）
ManNAc	*N*-アセチル-D-マンノサミン（*N*-acetyl-D-mannosamine）
MCH	平均赤血球ヘモグロビン値（mean corpuscular hemoglobin）
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度（mean corpuscular hemoglobin concentration）
MCV	平均赤血球容積（mean corpuscular volume）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
P	リン（phosphorus）
PCI	経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention）

略語・略号	内容
PL	プラセボ（placebo）
PLT	血小板数（platelet count）
PPI	プロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitor）
RBC	赤血球数（red blood cell count）
RET	網状赤血球（reticulocyte）
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-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
T-Bil	総ビリルビン（total bilirubin）
TC	総コレステロール（total cholesterol）
TG	トリグリセリド（triglycerides）
TP	総タンパク（total protein）
WBC	白血球数（white blood cell count）
合体した治療群	外国第Ⅱ相試験において 0/3 及び 3/3 を合わせた群と 0/6 及び 6/6 を合わせた群

2.7.4 臨床的安全性

本剤の国内外の臨床試験では胃腸障害（軟便、下痢、腹痛、鼓腸、消化不良、悪心、腹部膨満、上腹部痛、口角口唇炎）、一般・全身障害および投与部位の状態（末梢性浮腫、疲労、インフルエンザ様疾患）、感染症および寄生虫症（ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ、外耳炎、ウイルス性上気道炎、鼻咽頭炎）、傷害、中毒および処置合併症（転倒、擦過傷、挫傷）、筋骨格系および結合組織障害（関節痛、四肢痛、背部痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋力低下）、神経系障害（頭痛、感覚鈍麻、不動性めまい）、精神障害（不安、うつ病）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（咳嗽、鼻閉、口腔咽頭痛、上気道感染）、皮膚および皮下組織障害（発疹）などが有害事象として比較的よく認められた。多くは、プラセボ群にも認められており、本疾患でよく認められる有害事象と考えられた。

重症度は、ほとんどが軽度あるいは中等度であり、重度のものは少なかった。

これらのうち、胃腸症状である下痢、鼓腸、腹痛、消化不良はSA-ER群にやや多く認められた。関節痛、背部痛、疲労、筋骨格痛、筋肉痛、四肢痛、挫傷、転倒は筋力低下を伴う本疾患特有のものであり、頭痛、インフルエンザ様疾患、鼻閉、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、悪心、不安、咳嗽は一般に良く認められる症状であり、すべてSA-ER群及びプラセボ群ともに認められた。

臨床検査異常では肝機能検査異常がSA-ER群で多く認められたが、投与中に改善あるいは改善傾向が認められる症例や、変動が軽微でありγ-GTPは概して正常、かつ血清CK値も同時に上昇しており骨格筋障害に関連して一部の肝機能検査値が上昇していると考えられる症例も含まれていることが示唆された。

重篤あるいは重要な有害事象がSA-ER群の計15例に18件認められた。このうち治験責任医師により薬剤との因果関係が疑われた事象は外国第Ⅲ相試験で2[redacted]歳男性に投与51日目に発現した胃炎（6 g/日）及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で3[redacted]歳女性に発現した胎児死亡であった（6 g/日を2週間投与後、妊娠が判明し、治験中止。その後、妊娠13週までは胎児発育良好であったが、妊娠5ヵ月目に子宮内胎児死亡を確認）。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

アセノイラミン酸は哺乳類では生理的に存在する物質である。多くはタンパク質や脂質の糖鎖の一部となって存在し、少量が遊離体として存在する。毒性試験ではタンパク質や脂質に結合したアセノイラミン酸と遊離したアセノイラミン酸を合わせた総アセノイラミン酸を測定し検討することとした。投与可能な2,000 mg/kgまで投与したラット26週及びイヌ39週の慢性毒性試験、ラット及びウサギにおける生殖毒性試験（ICH study-1,2,3）、安全性薬理試験（コア・バッテリー）において、臨床使用上問題となる一般毒性、生殖毒性は認められず、結合体及び遊離体のアセノイラミン酸はいずれも低毒性であることが明らかになった。

徐放性のない普通錠を使用した最初の国内第Ⅰ相試験（1）でも、血清中及び尿中の結合体と遊離体を合わせた総アセノイラミン酸を測定することとした。また、健康成人とアセノイラミン酸の合成能が低下している患者とでは、得られる結果が異なると考えられたこと、食品中にも含

まれるアセノイラミン酸の安全性は高いと考えられたことより、患者を対象として、非投与日の生理的濃度と比較することにより検討した。その結果、血清中濃度の上昇は確認できなかったが、尿中総アセノイラミン酸排泄量はのべ9例中8例で増加し、経口投与により吸収されていると考えられた。吸収率が低いこと、吸収されても排泄が早いこと、タンパク質や脂質に糖鎖の一部として結合し生体に存在しているアセノイラミン酸が多いこと、測定対象が総アセノイラミン酸であったこと、が血清中濃度の上昇が確認できなかった原因と考えられた。

本薬の成分は吸収された直後は遊離体として存在すると考えられるため、外国臨床試験では主に遊離体の動態（血清中遊離アセノイラミン酸濃度、尿中総及び遊離アセノイラミン酸を測定）に注目して、また吸収後の排泄が早いことが予想されたため徐放錠を使用して検討を行うこととなった。また、外国臨床試験で使用されている徐放錠を使用した国内第Ⅰ相試験（2）、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内有効性確認試験においても同様に主に遊離体の動態に注目して測定することとなった。第Ⅱ相以降の臨床試験においては、国内外とも来院時に原則として治験薬投与前の薬物濃度を測定し、試験中の薬物への曝露の程度を確認した。

臨床試験における安全性の確認には診察、バイタルサイン、12誘導心電図（国内臨床試験のみ）、臨床検査、来院間病歴を記録し、有害事象を評価した。また外国第Ⅲ相試験以降の試験で国内第Ⅱ/Ⅲ相試験も含めコロンビア自殺重症度評価尺度[1)]による自殺念慮及び関連行動の評価も行った。本薬には自殺念慮及び関連行動を惹起する懸念があるわけではないが、[redacted]との[redacted]相談において[redacted]、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験においても同様に評価を行った。

2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画

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

この結果を受けて、申請者の米国協業先Ultragenyx社（以下UPI社）で外国第Ⅰ相試験を実施した。ここでは[redacted]（現[redacted]）に開発を委託した徐放錠（SA-ER錠）が使用され、また、血清中濃度は遊離アセノイラミン酸を測定した。325 mg錠と500 mg錠を使用し、1回2ｇを1日3回7日間投与したときの安全性と薬物動態を検討し、以降国内外の臨床試験では、外国第Ⅱ相延長試験の第2、3部で使用した500 mg即放カプセルを除き、一貫してこの500 mg徐放錠を使用することとなった。

ついでUPI社は外国第Ⅱ相試験を実施し、1日6 gの有効性が示唆され、安全性も特に問題なかったため、国内でも同じ500 mg徐放錠を使用し、1回2 gを1日3回7日間投与したときの安全性と薬物動態を検討する国内第Ⅰ相試験（2）を実施した。

UPI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を平均167.3日投与（第1部）後、新規患者13例を加え、1日6～12 g投与（第2、3、4部からなる）の外国第Ⅱ相延長試験（第1～4部合計で平均約3.2年、476～1317日投与）を実施した。本延長試験の第2部では、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。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、一方で鼓腸、下痢、消化不良、悪心などの胃腸症状の発現頻度が増えたので1日6 gを至適用量と判断した。この結果を受け、[redacted]の規制当局との[redacted]相談を経て、UPI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48週間の国際共同二重盲検試験を実施することとなった。また、少し遅れて外国重症歩行障害対象試験を開始した。さらに、外国第Ⅱ相延長試験、外国第Ⅲ相試験、外国重症歩行障害対象試験を終了した患者を対象に投与を継続する外国安全性有効性検討延長試験を1日6 g投与にて実施した。

一方、国内ではこれらと並行し、外国第Ⅲ相試験と可能な限り同様な計画にて国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施した。本試験の予定例数は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。本試験では有効性が示唆され、安全性に特に問題がなかったため、終了した患者を対象に、さらに1日6 gを投与する72週間の国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験を実施した。

その後、PMDAとの[redacted]を経て、予定例数10例、プラセボ3例以上の国内有効性確認試験を実施した。

2.7.4.1.1.2 安全性試験の記述

1)　観察・検査項目

国内外試験における観察・検査項目を表 2.7.4.1-1にまとめた。また、個々の項目の観察・検査の時期は2.7.6に示した。

筋力計を使用した筋力測定、GNEミオパチー機能活動尺度、クレアチンキナーゼ、血清遊離アセノイラミン酸濃度の測定、診察、臨床検査、バイタルサインは、全試験で実施した。有害事象は、治験薬を服用しない外国自然経過観察試験以外で観察、評価した。

表 2.7.4.1-1 国内外試験の観察・検査項目一覧

評価及び測定	国内			外国					
	第Ⅱ/Ⅲ相試験	第Ⅱ/Ⅲ相延長試験	有効性確認試験	第Ⅱ相試験	第Ⅱ相延長試験	重症歩行障害対象試験	第Ⅲ相試験	安全性有効性検討延長試験	自然経過観察試験
被験者情報	x	x	x	x	x	x	x	x	x

評価及び測定	国内			外国					
	第Ⅱ/Ⅲ相試験	第Ⅱ/Ⅲ相延長試験	有効性確認試験	第Ⅱ相試験	第Ⅱ相延長試験	重症歩行障害対象試験	第Ⅲ相試験	安全性有効性検討延長試験	自然経過観察試験
臨床評価									
筋力計による筋力測定	x	x	x	x	x	x	x	x	x
徒手筋力検査			x	x					x
6 分間/2 分間歩行試験	x	x		x	x		x	*1	x
歩行速度試験				x					x
坐位立位変換試験	x	x		x			x	*1	x
負荷上腕挙げ試験	x	x		x			x	*1	x
階段昇り試験				x					x
肺機能試験									x
GNE ミオパチー機能活動尺度(GNE-FAS)	x	x	x	x	x	x	x	x	x
封入体筋炎機能評価尺度				x					
神経筋疾患患者の QOL アンケート(INQoL)	x	x		x			x	*1	
短形式健康調査-36(SF-36)						x		*2	x
Jebsen-Taylor 手の機能試験(JTHFT)									x
Brooke の上肢機能評価尺度									x
クレアチンキナーゼ(CK)	x	x	x	x	x	x	x	x	x
臨床全般印象度(CGI)	x						x		
筋生検				x					
電気抵抗筋電図				x					
MRI				x					
血清中遊離アセノイラミン酸濃度	x	x	x	x	x	x	x	x	x
血清中総アセノイラミン酸濃度			x						
尿中遊離、総アセノイラミン酸濃度	x			x	x	x	x	x	
尿中 ManNAc	x					x	x	x	
血清蛋白質マーカー				x	x	x		x	x
来院間病歴	x	x	x	x	x	x	x	x	x
診察	x	x	x	x	x	x	x	x	x
バイタルサイン	x	x	x	x	x	x	x	x	x
12 誘導心電図	x	x	x						

評価及び測定	国内			外国					
	第Ⅱ/Ⅲ相試験	第Ⅱ/Ⅲ相延長試験	有効性確認試験	第Ⅱ相試験	第Ⅱ相延長試験	重症歩行障害対象試験	第Ⅲ相試験	安全性有効性検討延長試験	自然経過観察試験
臨床検査	x	x	x	x	x	x	x	x	x
自殺念慮及び関連行動	x	x				x	x	x	
有害事象	x	x	x	x	x	x	x	x	
治験薬の服用状況	x	x	x	x	x	x	x	x	

*1：外国第Ⅱ相延長試験及び外国第Ⅲ相試験終了の被験者
*2：外国重症歩行障害対象試験終了の被験者

2)　有害事象の評価方法及び表示

①　有害事象の評価方法

国内外の臨床試験における有害事象の定義を表 2.7.4.1-2 に示した。治療薬、治療法が試験計画にない外国自然経過観察試験のみ、試験評価手順において発生した有害事象（例えば、6 分間歩行試験の実施中に発生した「転倒」）に限定して観察、評価した点が大きく異なるが、他の国内外の臨床試験では本質的な違いはないと考えられた。

表 2.7.4.1-2 国内外試験の有害事象の定義

試験		有害事象の定義
国内	第Ⅱ/Ⅲ相試験 第Ⅱ/Ⅲ相延長試験 有効性確認試験	同意取得後から投与終了 4 週後（又は早期終了時後の来院）までに生じた、あらゆる好ましくないあるいは意図しない医療上の徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は疾患とし、本治験薬との因果関係の有無は問わない。 (1) 自覚症状、他覚所見の発現又は悪化 1) 治験薬投与開始前に認められず、新たに出現した症状、所見、疾患等 2) 治験薬投与開始前から認められ、悪化した症状、所見、疾患等 (2) 臨床検査値等における異常変動 基準値を外れた場合を異常値とし、異常変動の定義を以下のとおりとする。 1) 治験薬投与後、基準値から逸脱となった場合 2) 治験薬投与直前値に比べ基準値逸脱が悪化した場合 上記の定義にあてはまるもののうち、臨床上意義がないものを除き異常変動として取り扱い、有害事象とする。ただし、変動が基準値内であっても、治験責任(分担)医師が異常変動と判定したものについては有害事象とする。
外国	第Ⅱ相試験 第Ⅱ相延長試験 重症歩行障害対象試験 第Ⅲ相試験 安全性有効性検討延長試験	有害事象は、薬物との関連があると考えられるどうかを問わず、ヒトにおける薬物の使用に関連する有害な医学的事象と定義される。したがって、有害事象は、一時的な医薬品（治験薬）の使用に関連した好ましくないあるいは意図しない徴候（たとえば、異常な検査所見を含む）、症状又は疾患で、医薬品（治験薬）との関連の有無は問わない。 疑わしい副作用とは、薬物が有害事象を引き起こしたという合理的な可能性がある有害事象をいう。迅速な安全性報告において「合理的な可能性」とは、薬物と有害事象の因果関係を示唆する証拠があることを意味する。 疑わしい副作用は、副作用よりも因果関係についての確実性が低いことを意味し、薬物によって引き起こされるあらゆる有害事象のことである。
	自然経過観察試験	疾患登録の被験者は試験評価手順の対象とならないため、有害事象は、疾患登録のみに登録された被験者では試験の EDC システムに記録されない。自然歴試験に登録された被験者の場合、試験評価手順に関連する有害事象のみが試験の EDC システムに記録される。

国内外の臨床試験で、有害事象の重症度分類、重篤の定義は表現に若干の違いがあるだけで、おおむね同様な基準であった。因果関係の評価基準は国内外で、また国内の試験間で異なる点があった。表 2.7.4.1-3 に、その概要を示した。

重症度分類は、米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）による有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）を用いて可能な限り評価し、CTCAE で評価できない事象については、表 2.7.4.1-3 に示したグレード 1～5 の基準で評価した。

重篤の定義は、国内外の試験とも死亡、死亡につながるおそれのある、入院又は入院期間の延長、障害・障害につながるおそれのある、及び以上に準ずる有害事象並びに先天異常という各試験同様な定義であった。

因果関係は、外国第Ⅱ相試験及びその延長試験で、関連なし、関連の可能性、おそらく関連の 3 段階で、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及びその延長試験、外国第Ⅲ相試験、外国重症歩行障害対象試験、外国安全性有効性検討延長試験において、関連なし、関連ないらしい、関連の可能性あり、多分関連あり、関連ありの 5 段階で評価し、関連の可能性あり、多分関連あり、関連ありを関連ある事象（副作用）として扱うこととした。有効性確認試験では関連なし、関連ありの 2 段階評価とした。

表 2.7.4.1-3 国内外試験の有害事象の評価方法

試験		重症度	重篤の定義	治験薬との因果関係
国内	第Ⅱ/Ⅲ相試験 第Ⅱ/Ⅲ相延長試験	NCI CTCAE（ver4.03、日本語訳 JCOG 版（略称：CTCAE v4.0 - JCOG））を用いて可能な限り評価する。もし有害事象が NCI CTCAE を用いて評価できない場合は、次の定義により軽度、中等度、重度、生命を脅かす又は死亡として評価する。 ①軽度（グレード 1）：徴候や症状の自覚はあるが、容易に我慢できるか、わずかに気になる程度で、通常の活動ができる。治療や医学的評価を必要とする症状ではなく、徴候や症状は一過性である。 ②中等度（グレード 2）：低い水準だが有害事象が不便や気がかりをもたらし、被験者の日常活動を阻害することがあり、通常簡単な処置で改善されるが、中等度の事象がある程度の機能障害を引き起こすことがある。 ③重度（グレード 3）：有害事象が被験者の正常な日常活動を阻害し、一般に体系的な薬物療法や他の治療を必要とし、通常被験者は何もできなくなる。 ④生命を脅かす（グレード 4）：被験者を直ちに死の危険にさらす、もしくは障害をもたらす有害事象。 ⑤死亡（グレード 5）：死に至る有害事象。	(1) 死亡 (2) 死亡につながるおそれのある症例 (3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例 (4) 障害 (5) 障害につながるおそれのある症例 (6) (1)から(5)までに掲げる症例に準じて重篤である症例 (7) 後世代における先天性の疾病又は異常	関連ない事象とする区分： ・関連なし：この区分は治験薬/処理と明らかに関連のない有害事象に適用される。 ・関連ないらしい：この区分は治験薬との関連のないと思われる有害事象に適用される。 関連ある事象とする区分： ・関連の可能性あり：この区分は治験薬/処置に関連があるかもしれない有害事象に適用される。 ・多分関連あり：この区分は治験薬/処置に関連がありそうな有害事象に適用される。 ・関連あり：この区分は治験薬/処置に明らかに関連のある有害事象に適用される。
	有効性確認試験	全ての有害事象の重症度は、NCI CTCAE（ver5.0、日本語訳 JCOG 版（略称：CTCAE v5.0 - JCOG））を用いて可能な限り評価する。もし有害事象が NCI CTCAE を用いて評価できない場合は、次の定義により軽度、中等度、重度、生命を脅かす又は死亡として評価する。 ①軽度（グレード 1）：徴候や症状の自覚はあ	①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの	関連あり：治験薬投与と関連ありとする合理的な理由がある。もしくは、判断に必要な情報が乏しく、「関連なし」とは判断しがたい。 関連なし：治験薬投与

		るが、容易に我慢できるか、わずかに気になる程度で、通常の活動ができる。治療を必要とする症状ではなく、徴候や症状は一過性である。 ②中等度（グレード2）：軽いレベルの不便や気がかりをもたらし、被験者の日常活動を阻害することがあり、通常簡単な処置で改善されるが、ある程度の機能障害を引き起こすことがある。 ③重度（グレード3）：有害事象が被験者の正常な日常活動を阻害し、一般に体系的な薬物療法や他の治療を必要とする。 ④生命を脅かす（グレード4）：被験者を直ちに死の危険に置いたり障害をもたらしたりする有害事象。 ⑤死亡（グレード5）：死に至る有害事象。	④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常・先天性欠損を来すもの ⑥その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応	と関連ありとする合理的な理由がない。
外国	第Ⅱ相試験 第Ⅱ相延長試験	NCI CTCAE を用いて可能な限り評価する。 他は、国内第Ⅱ相試験に同じ	死 生命を脅かす有害事象 入院又は入院期間の延長 通常の生活機能を行う能力の持続的あるいは有意な喪失又は実質的混乱 先天性異常/先天性欠損症 適切な医療によって、死亡に至らない、直ちに生命を脅かす、あるいは入院を必要としなくなる重要な医療事象も重篤と見なされる場合がある。	·関連なし ·関連の可能性 ·おそらく関連
	重症歩行障害対象試験	NCI CTCAE（ver4.03）を用いて可能な限り評価する。 他は、国内第Ⅱ相試験に同じ	外国第Ⅱ相試験と同様	国内第Ⅱ相試験に同じ
	第Ⅲ相試験	NCI CTCAE（ver4.03）を用いて可能な限り評価する。 他は、国内第Ⅱ相試験に同じ	外国第Ⅱ相試験と同様	国内第Ⅱ相試験に同じ
	安全性有効性検討延長試験	NCI CTCAE（ver4.03）を用いて可能な限り評価する。 他は、国内第Ⅱ相試験に同じ	外国第Ⅱ相試験と同様	国内第Ⅱ相試験に同じ
	自然経過観察試験	NCI CTCAE を用いて可能な限り評価する。 他は、国内第Ⅱ相試験に同じ	外国第Ⅱ相試験と同様	該当せず

② 有害事象の表示

有害事象の表示は国内外とも MedDRA を使用し、基本語（PT）と器官別大分類（SOC）にて集計した。

国内第Ⅰ相試験（1）は MedDRA 13.1、国内第Ⅰ相試験（2）は MedDRA 17.1、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及びその延長試験は MedDRA 20.0、国内有効性確認試験は MedDRA 25.0 を使用したが、統合解析においては全て MedDRA 25.0 を使用した。

外国第Ⅰ相試験はMedDRA 14.1、外国第Ⅱ相試験はMedDRA 15.1、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、外国安全性有効性検討延長試験はMedDRA 17.1を使用した。

外国試験についての統合解析は実施しなかったため、外国試験のMedDRAの読み替えは行わなかった。

③　臨床検査項目

国内外試験の臨床検査項目を表 2.7.4.1-4に示した。外国自然経過観察試験のみ尿検査を行っていないこと、また尿検査の検査項目の一部が試験により異なるが、血液学的検査、血液生化学的検査は共通の検査項目を行った。

表 2.7.4.1-4 国内外試験の臨床検査項目一覧

	国内			外国					
	第Ⅱ/Ⅲ相試験	第Ⅱ/Ⅲ相延長試験	有効性確認試験	第Ⅱ相試験	第Ⅱ相延長試験	重症歩行障害対象試験	第Ⅲ相試験	安全性有効性検討延長試験	自然経過観察試験
血液学的検査									
ヘマトクリット値	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ヘモグロビン	x	x	x	x	x	x	x	x	x
平均赤血球ヘモグロビン（MCH）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
平均赤血球容積（MCV）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
血小板数	x	x	x	x	x	x	x	x	x
赤血球数（RBC）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
網状赤血球数	x	x	x	x	x	x	x	x	x
好中球（絶対値及び%）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
リンパ球（絶対値及び%）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
単球（絶対値及び%）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
好酸球（絶対値及び%）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
好塩基球（絶対値及び%）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
白血球数（WBC）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
血液生化学的検査									
ALT（GPT）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
アルカリフォスファターゼ	x	x	x	x	x	x	x	x	x
アミラーゼ	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AST（GOT）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ビリルビン（直接及び総）	x	x	x	x	x	x	x	x	x

	国内			外国					
	第Ⅱ/Ⅲ相試験	第Ⅱ/Ⅲ相延長試験	有効性確認試験	第Ⅱ相試験	第Ⅱ相延長試験	重症歩行障害対象試験	第Ⅲ相試験	安全性有効性検討延長試験	自然経過観察試験
血中尿素窒素（BUN）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ca	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cl	x	x	x	x	x	x	x	x	x
総コレステロール	x	x	x	x	x	x	x	x	x
クレアチンキナーゼ（CK）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
クレアチニン	x	x	x	x	x	x	x	x	x
γ-GTP	x	x	x	x	x	x	x	x	x
血糖値	x	x	x	x	x	x	x	x	x
乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
リパーゼ	x	x	x	x	x	x	x	x	x
P	x	x	x	x	x	x	x	x	x
K	x	x	x	x	x	x	x	x	x
蛋白（アルブミン、総蛋白）	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Na	x	x	x	x	x	x	x	x	x
トリグリセリド	x	x	x	x	x	x	x	x	x
血清妊娠検査（尿の妊娠検査陽性の時）	x	x	x	x	x	x	x	x	
尿検査									
外観	x	x	x	x	x	x	x	x	
色	x	x	x	x	x	x	x	x	
pH	x	x	x	x	x	x	x	x	
比重	x	x	x	x	x	x	x	x	
ケトン体	x	x	x	x	x	x	x	x	
蛋白	x	x	x	x	x	x	x	x	
糖	x	x	x	x	x	x	x	x	
ビリルビン	x	x	x	x	x	x	x	x	
亜硝酸塩	x	x	x	x	x	x	x	x	
ウロビリノゲン	x	x	x	x	x	x	x	x	
ヘモグロビン	x	x	x	x	x	x	x	x	
クレアチニン	x			x	x	x	x	x	
ManNAc	x					x	x	x	
白血球エステラーゼ								x	
潜血								x	
妊娠検査（該当する場合）	x	x	x	x	x	x	x	x	

④　診察、バイタルサイン、12 誘導心電図

国内外試験の診察、バイタルサイン、12 誘導心電図の評価状況を表 2.7.4.1-5 に示した。外国自然経過観察試験のみ全項目未実施であり、12 誘導心電図は外国試験では外国第Ⅱ相試験以降は未実施であった。他の試験は、いずれも実施した。

表 2.7.4.1-5 国内外試験の診察、バイタルサイン、12 誘導心電図

	国内			外国					
	第Ⅱ/Ⅲ相試験	第Ⅱ/Ⅲ相延長試験	有効性確認試験	第Ⅱ相試験	第Ⅱ相延長試験	重症歩行障害対象試験	第Ⅲ相試験	安全性有効性検討延長試験	自然経過観察試験
診察 神経学的検査を含む	x	x	x	x	x	x	x	x	
バイタルサイン 収縮期血圧 拡張期血圧 心拍数 呼吸数 体温	x	x	x	x	x	x	x	x	
12 誘導心電図	x	x	x						

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

表 2.7.4.1-6 に国内第Ⅰ相試験（1)、国内第Ⅰ相試験(2)、外国第Ⅰ相試験（いずれも 1 週間以内の投与）以外の安全性を評価した臨床試験の例数、投与量及び投与期間を示した。

対象疾患はすべて GNE ミオパチーであり、本剤投与群の投与量は外国第Ⅱ相試験において 3 g/日及び 6 g/日、外国第Ⅱ相延長試験において 6 g/日及び 12 g/日を投与している以外はすべて 6 g/日のみである。3 g/日、6 g/日投与は SA-ER 錠を使用し、12 g/日投与は SA-ER 錠及び即放カプセルをそれぞれ 6 g/日（外国第Ⅱ相延長試験の第 2、3 部）又は SA-ER 錠のみ（外国第Ⅱ相延長試験の第 4 部）を使用した。実薬の投与期間は外国第Ⅱ相試験が 24 週又は 48 週であった。その後外国第Ⅱ相延長試験にて、新規患者も含め 6 g/日又は 12 g/日を 3.04±0.70 年（平均値±標準偏差、以下同様）投与した。外国第Ⅲ相試験、外国重症歩行障害対象試験の投与期間はいずれも 48 週であり、SA-ER 錠は 6 g/日投与した。さらに外国第Ⅱ相延長試験、外国第Ⅲ相試験、外国重症歩行障害対象試験を終了した患者を対象にした外国安全性有効性検討延長試験にて 6 g/日を投与した。この延長試験及び外国重症歩行障害対象試験は UPI 社の開発中止に伴い、実施途中で中止となった。5 年以上本剤を投与した例もあり、全体として、6 g/日以上の投与を受けたのは 219 例で、投与期間は 1.90±1.51 年であった（表 2.7.4.1-7、表 2.7.4.1-8)。

また、二重盲検試験では、外国第Ⅱ相試験の 24～48 週で 3 g/日又は 6 g/日を比較したが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、国内有効性確認試験、外国第Ⅱ相試験の 0～24 週、外国第Ⅲ相試験は、いずれも対照としてプラセボを使用した。

いずれの試験においても来院時に血清中遊離アセノイラミン酸濃度を測定し、本剤への曝露を確認した。また、試験によっては尿中総及び遊離アセノイラミン酸濃度も測定した。

表 2.7.4.1-9 に安全性を評価した第Ⅱ相試験以降の国内外の臨床試験の一覧を示した。

表 2.7.4.1-6 国内外の臨床試験の例数、投与量及び投与期間

試験	デザイン	対象	1日投与量、例数	投与期間、中止例数（曝露期間）
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験	二重盲検	GNE ミオパチー20 例 6MWT≧200 m は 18 例 年齢 20 歳以上 50 歳以下	6 g、16 PL、4	6 g/日又は PL を 48 週間、中止 1 例（6 g/日、2 週間）
国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験	非盲検	第Ⅱ/Ⅲ相試験を終了した GNE ミオパチー患者	6 g、19	6 g/日を 72 週間、中止 1 例（6 g、65 週間）
国内有効性確認試験	二重盲検	GNE ミオパチー患者 14 例 GNEM-FAS 上肢部分点数：≧24、 罹病期間 5 年以上 15 年以下 上肢筋力の低下が確認できた者 年齢 20 歳以上 50 歳以下	6 g：10 PL：4	6 g/日又は PL を 48 週間
外国第Ⅱ相試験	二重盲検	GNE ミオパチー患者 47 例 6MWT≧200 m を 60%以上 年齢 18 歳以上 65 歳以下	6 g⇒6 g、15 3 g⇒3 g、18 （PL⇒）6 g、9 （PL⇒）3 g、5	3 g/日又は 6 g/日又は PL を 24 週間 更に 3 g/日又は 6 g/日を 24 週間
外国第Ⅱ相延長試験	非盲検	第Ⅱ相試験を終了した GNE ミオパチー患者（クロスオーバー例）及び新規患者 年齢 18 歳以上 65 歳以下	クロスオーバー例 46 新規登録例 13	新規登録例は第 2 部より参加 第 1 部：6 g/日を 12 週以上 第 2 部：SA-ER、SA-IR 各 6 g/日 第 3 部：6 g/日又は 12 g/日 第 4 部：SA-ER のみ 6 g/日又は 12 g/日 第 2～4 部：合わせて 36 ヵ月
外国重症歩行障害対象試験	非盲検	重症歩行障害の GNE ミオパチー患者 42 例 年齢 18 歳以上	6 g、42	6 g/日を 48 週間
外国第Ⅲ相試験	二重盲検	6MWT≧200 m の GNE ミオパチー患者 89 例 年齢 18 歳以上 55 歳以下	6 g：45 PL：43	6 g/日又は PL を 48 週間
外国安全性有効性延長試験	非盲検	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 ミオパチー患者	6 g、143	6 g/日を 24 ヵ月
外国患者登録及び自然経過観察試験	非投与	患者登録及び自然経過観察試験	非投与、101	－

PL:Placebo

表 2.7.4.1-7 アセノイラミン酸への曝露量と曝露期間

試験	曝露量	曝露期間（年） 平均値±標準偏差（例数）
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び延長試験	6 g/日	2.01±0.59(20)
国内有効性確認試験	6 g/日	0.93±0.01(10)
外国第Ⅱ相試験及び延長試験	3 g/日	0.79±0.25(23)
	3 g/日以上	4.26±1.25(60)
	6 g/日以上	4.02±1.13(59)
	12 g/日	1.93±0.92(59)
外国第Ⅲ相試験及び延長試験	6 g/日	1.13±0.54(88)
外国重症歩行障害対象試験及び延長試験	6 g/日	0.71±0.35(42)
全体	6 g/日以上	1.90±1.51(219)

表 2.7.4.1-8 アセノイラミン酸への曝露量と曝露期間の分布

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

表 2.7.4.1-9 安全性を評価した臨床試験一覧

実施場所	資料区分	デザイン	試験区分	対象	投与量	投与期間	試験内容	添付資料
国内	評価資料	二重盲検	第Ⅱ/Ⅲ相	GNE ミオパチー20 例 6MWT≧200 m は 18 例	6 g/日又はプラセボ	48 週	プラセボを対照に 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。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
		非盲検	第Ⅱ/Ⅲ相延長	第Ⅱ/Ⅲ相試験を終了した患者 19 例	6 g/日	72 週	更に実薬のみを投与し、長期にわたる安全性、有効性を検討した。人道的意味合いの強い試験であり、安全性が主体になるため、今回の申請資料には結果を含めず、安全性情報を添付文書に反映することとした。	5.3.5.2-1
		二重盲検	第Ⅲ相	GNE ミオパチー14 例 GNEM-FAS 上肢部分点数：24 以上、罹病期間 5 年以上 15 年以下 上肢筋力の低下が確認できたもの	6 g/日又はプラセボ	48 週	プラセボを対照に 6 g/日の有効性、安全性を 48 週間投与により検討した。上肢機能により患者を選択し、主要評価項目は上肢筋力合計点数の変化量。例数は 10 例以上で実薬とプラセボの比は 7：3 とした。	5.3.5.1-2
外国	参考資料	二重盲検	第Ⅱ相	GNE ミオパチー47 例 6MWT≧200 m が 33 例（70.2%）	6 g/日、3 g/日又はプラセボ	6 g/日、3 g/日：24 週又は 48 週、プラセボ：24 週	プラセボを対照に 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/日に変更して更に 24 週間投与して検討した。	5.3.5.1-3 参
		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（全例 6MWT≧200 m）が 13 例	6 g/日又は 12 g/日	第Ⅱ相からの継続例：6 g/日⇒12 g/日⇒6 g/日又は 12 g/日　新規例：12 g/日	第Ⅱ相試験を終了した患者に 6 g/日を平均で約 6 ヵ月投与した（第 1 部）後、新規例を含め約 36 ヵ月長期投与の安全性、有効性を検討した。まず、12 g/日（SA-ER 錠＋即放カプセル各 6 g/日）を約 1 年間投与（第 2 部）、その後新規例及び 12 g/日でベネフィットが認められたクロスオーバー患者は 12 g/日を継続投与し、それ以外は 6 g/日に減じて更に約 1 年間投与する（第 3 部）、更に SA-ER 錠のみにて 6～12 g/日を約 1 年間投与する（第 4 部）。終了した患者は、外国安全性有効性検討延長試験に移行。	5.3.5.2-2 参
		非盲検	第Ⅱ相	重症歩行障害の GNE ミオパチー30 例	6 g/日	48 週	重症歩行障害の患者を対象に、6 g/日の安全性、有効性を 48 週間投与により検討した。終了した患者は、外国安全性有効性検討延長試験に移行。	5.3.5.2-3 参
		二重盲検	第Ⅲ相	6MWT≧200 m の GNE ミオパチー89 例	6 g/日又はプラセボ	48 週	プラセボを対照に 6 g/日の有効性、安全性を 48 週間投与により検証した。終了した患者は、外国安全性有効性検討延長試験に移行。	5.3.5.1-4 参
		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165 例	6 g/日	24 ヵ月	更に 2 年間 6 g/日を投与し、安全性及び有効性を検討することとした。 Ultragenyx 社の開発中止に伴い、全例が試験途中で中止した。	5.3.5.2-4 参

		非投与	分類不可	患者登録及び自然経過観察試験	非投与	－	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。Ultragenyx 社の開発中止に伴い、全例が試験途中で中止した。	5.3.5.4-3 参

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

治験対象集団の主な人口統計学的特性を表 2.7.4.1-10 に示した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の 20 例の被験者のうち終了した 19 例が国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験に移行したので国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験の人口統計学的特性は省略した。また、外国第Ⅱ相延長試験の被験者は 12 g/日投与の第 2 部より新規に参加した患者以外は外国第Ⅱ相試験を終了した患者であるため、外国第Ⅱ相延長試験は新規患者のみの人口統計学的特性を示した。

国内臨床試験では女性が多く、年齢は外国重症歩行障害対象試験で比較的高かった。体重は国内試験に比べ外国試験が総じて高かった。

表 2.7.4.1-10 治験対象集団の主な人口統計学的特性

		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 (新規)	外国 重症歩行障害対象試験	外国 第Ⅲ相試験		外国 安全性有効性 検討延長試験
		n (%)		n (%)		n (%)			n (%)	n (%)	n (%)		n (%)
症例数		20		14		47			13	42	88 (FAS)		142
群、症例数		6 g/日	PL	6 g/日	PL	6 g/日	3 g/日	PL	12 g/日	6 g/日	6 g/日	PL	6 g/日
		16	4	10	4	15	18	14	13	42	45	43	142
人種	白人 アジア その他	0 16 (100)	0 4 (100)	0 10 (100)	0 4 (100)	14 (93.3) 1 (6.7) 0	15 (83.3) 3 (16.7)	10 (71.4) 4 (28.6)	13 (100) 0	31 (73.8) 2 (4.8) 9 (21.4)	36 (80.0) 6 (13.3) 3 (6.7)	32 (74.4) 7 (16.3) 4 (9.3)	111 (78.2) 19 (13.4) 12 (8.5)
民族	ヒスパニック/ラテン 非ヒスパニック/非ラテン 不明	－	－	－	－	2 (13.3) 13 (86.7) 0	0 18 (100) 0	0 14 (100) 0	0 13 (100) 0	0 42 (100) 0	5 (11.1) 39 (86.7) 1 (2.2)	7 (16.3) 33 (76.7) 3 (7.0)	14 (9.9) 125 (88.0) 3 (2.1)
系統	ペルシャ系ユダヤ アジア ヨーロッパ その他	－	－	－	－	10 (66.7) 1 (6.7) 1 (6.7) 3 (20.0)	10 (55.6) 4 (22.2) 3 (16.7) 1 (5.6)	8 (57.1) 4 (28.6) 2 (14.3) 0	10 (76.9) 0 0 3 (23.1)	未集計	未集計	未集計	未集計
性別	男 女	5 (31.3) 11 (68.7)	2 (50.0) 2 (50.0)	3 (30.0) 7 (70.0)	1 (25.0) 3 (75.0)	6 (40.0) 9 (60.0)	9 (50.0) 9 (50.0)	3 (21.4) 11 (78.6)	5 (38.5) 8 (61.5)	17 (40.5) 25 (59.5)	25 (55.6) 20 (44.4)	23 (53.5) 20 (46.5)	68 (47.9) 74 (52.1)
年齢	40 歳未満 40～65 歳未満 65 歳以上	6 (37.5) 10 (62.5) 0	4 (100) 0 0	4 (40.0) 6 (60.0) 0	2 (50.0) 2 (50.0) 0	5 (33.3) 10 (66.7) 0 (0.0)	9 (50.0) 8 (44.4) 1 (5.6)	10 (71.4) 4 (28.6) 0 (0.0)	9 (69.2) 4 (30.8) 0 (0.0)	未集計	37 (82.2) 8 (17.8) 0 (0.0)	29 (67.4) 14 (32.6) 0 (0.0)	未集計
	平均値±SD	40.2±6.9	36.8±1.3	43.1±6.1	37.0±6.9	42.8±8.86	40.7±12.71	35.3±7.39	35.6±10.97	46.0±13.97	33.8±7.91	36.2±8.59	39.2±10.11
体重	平均値±SD	60.4±15.3	63.0±10.5	58.2±10.2	55.9±14.8	75.7±15.43	68.1±10.12	67.3±13.17	70.7±14.13	78.05±16.522	72.8±18.18	71.2±13.41	72.66±15.633
6MWT 歩行 距離	200 m未満 200 m以上	1 (6.3) 15 (93.7)	0 4 (100)	未実施	未実施	4 (26.7) 11 (73.3)	6 (33.3) 12 (66.7)	4 (28.6) 10 (71.4)	0 13 (100)	42 (100) 0	0 45 (100)	0 43 (100)	未集計
	平均値±SD	315.7±105.2	281.0±65.0	未実施	未実施	299.7 ±163.22	246.1 ±105.54	279.9 ±136.97	337.85 ±102.676	未実施	361.2 ±109.9	367.0 ±115.1	未集計
2MWT 歩行 距離	40 m未満	未実施	未実施	未実施	未実施	1 (6.7)	4 (22.2)	0 (0.0)	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施
治験 実施 地域	日本 米国 イスラエル その他	16 (100) 0 0 0	4 (100) 0 0 0	10 (100) 0 0 0	4 (100) 0 0 0	0 9 (60.0) 6(40.0) 0	0 10(55.6) 8(44.4) 0	0 7(50.0) 7(50.0) 0	0 7(53.8) 6(46.2) 0	0 22 (52.4) 0 20 (47.6)	0 12 (26.7) 5 (11.1) 28 (62.2)	0 10 (23.3) 4 (9.3) 29 (67.4)	未集計

国内外の臨床試験に参加した被験者は6分間歩行試験で200 m以上歩行可能例が多くを占めたが、外国重症歩行障害対象試験の試験対象となった患者は全て6分間歩行試験で200 m未満の患者であり、下記の当該試験の選択基準の2番目の条件（2分間歩行試験で40 m未満）に合致する被験者は、外国第Ⅱ相試験において、6 g/日群1例、3 g/日群4例、プラセボ群0例であった。

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

入院例はなく、腎機能検査値としてスクリーニング時に血清クレアチニン値が基準値の2倍（外国第Ⅱ相試験では2.0 mg/dL）を超える場合、肝機能検査値もAST又はGGT（外国第Ⅱ相試験はALTも含めて）が基準値の3倍を超える場合はそれぞれ除外されており、治験参加に問題となるような腎機能障害、肝機能障害の患者は治験に参加していなかった。また、治験参加に問題となるような合併症を有する場合は、医師の判断で除外となった。

併用禁止薬はすべての試験で*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日以内から摂取しない設定であった。

治験実施地域は外国では本疾患の研究者に把握されている患者が多い米国、イスラエルを中心に実施された。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象は、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について統合解析を行った。参考資料の外国臨床試験については、外国第Ⅱ相試験、外国第Ⅱ相延長試験は、ともに試験計画が複雑であり、外国重症歩行障害対象試験、外国第Ⅲ相試験と試験対象、試験デザインも異なるため、個々の試験ごとに可能な範囲で考察を加えることとした。また、以上の試験の延長試験である外国安全性有効性検討延長試験についても、その試験報告書を基に可能な範囲で考察を加えた。

2.7.4.2.1.1 比較的よく認められる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 全体及び試験別の有害事象

国内試験で発現した有害事象を統合して集計し、外国と同じ基準（発現率10%以上）では、該当例が少なくなるため、2例以上（SA-ER群では6.9%以上に相当）に発現した有害事象を表2.7.4.2-1に示した。眼障害（ドライアイ）、胃腸障害（腹痛、口角口唇炎、便秘、下痢、胃食道逆流性疾患、悪心、軟便）、一般・全身性障害および投与部位の状態（末梢性浮腫、発熱）、胆道系障害（肝機能異常）、免疫系疾患（免疫反応）、感染症および寄生虫症（胃腸炎、ウイルス性

胃腸炎、麦粒腫、インフルエンザ、上咽頭炎、外耳炎、咽頭炎、ウイルス性上気道感染)、障害、中毒および処置合併症（顔面骨骨折、転倒、皮下血腫、挫傷、熱傷、皮膚擦過傷)、筋骨格系および結合組織障害（関節痛、筋肉痛、四肢痛)、神経系障害（頭痛、感覚鈍麻)、精神障害（不眠症)、皮膚および皮下組織障害（湿疹、発疹)、血管障害（内出血）であった。プラセボ群の例数が少ないこともあり、SA-ER 群のみで認められた有害事象は多いが、期間別大分類でみた頻度は SA-ER 群、プラセボ群で大きな違いはなかった。SA-ER 群でのみ認められた有害事象は、眼障害（ドライアイ)、胃腸障害（腹痛、口角口唇炎、胃食道逆流性疾患、悪心、軟便)、一般・全身性障害および投与部位の状態（末梢性浮腫)、胆道系障害（肝機能異常)、感染症および寄生虫症（ウイルス性胃腸炎、麦粒腫、インフルエンザ、外耳炎、咽頭炎)、障害、中毒および処置合併症（顔面骨骨折、皮下血腫、熱傷、皮膚擦過傷)、筋骨格系および結合組織障害（関節痛、筋肉痛、四肢痛)、神経系障害（頭痛)、精神障害（不眠症)、皮膚および皮下組織障害（湿疹、発疹)、血管障害（内出血）であった。

表 2.7.4.2-1 国内試験で比較的よく認められた有害事象（統合解析）

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相、有効性確認）		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長）を含む全 SA-ER
	SA-ER 6 g (n=26) n(%)	プラセボ (n=8) n(%)	SA-ER 6 g (n=30) n(%)
有害事象全体	23 (88.5)	7 (87.5)	27 (90.0)
眼障害	2 (7.7)	0	2 (6.7)
ドライアイ	2 (7.7)	0	2 (6.7)
胃腸障害	12 (46.2)	4 (50.0)	16 (53.3)
腹痛	1 (3.8)	0	2 (6.7)
口角口唇炎	2 (7.7)	0	2 (6.7)
便秘	2 (7.7)	1 (12.5)	3 (10.0)
下痢	3 (11.5)	1 (12.5)	4 (13.3)
胃食道逆流性疾患	2 (7.7)	0	2 (6.7)
悪心	2 (7.7)	0	2 (6.7)
軟便	0	0	2 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (7.7)	2 (25.0)	5 (16.7)
末梢性浮腫	0	0	2 (6.7)
発熱	2 (7.7)	2 (25.0)	2 (6.7)
肝胆道系障害	3 (11.5)	0	3 (10.0)
肝機能異常	2 (7.7)	0	2 (6.7)
免疫系障害	4 (15.4)	1 (12.5)	4 (13.3)
免疫反応	3 (11.5)	1 (12.5)	3 (10.0)
感染症および寄生虫症	14 (53.8)	5 (62.5)	16 (53.3)
胃腸炎	1 (3.8)	1 (12.5)	2 (6.7)
ウイルス性胃腸炎	2 (7.7)	0	2 (6.7)
麦粒腫	1 (3.8)	0	2 (6.7)
インフルエンザ	2 (7.7)	0	2 (6.7)
上咽頭炎	2 (7.7)	2 (25.0)	2 (6.7)
外耳炎	2 (7.7)	0	2 (6.7)
咽頭炎	1 (3.8)	0	2 (6.7)
ウイルス性上気道感染	7 (26.9)	1 (12.5)	10 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症	11 (42.3)	3 (37.5)	16 (53.3)
顔面骨骨折	2 (7.7)	0	2 (6.7)
転倒	4 (15.4)	2 (25.0)	8 (26.7)
皮下血腫	1 (3.8)	0	2 (6.7)
挫傷	4 (15.4)	1 (12.5)	7 (23.3)
熱傷	1 (3.8)	0	2 (6.7)
皮膚擦過傷	3 (11.5)	0	4 (13.3)

	国内二重盲検試験 （第Ⅱ/Ⅲ相、有効性確認）		非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長） を含む全SA-ER
	SA-ER 6 g (n=26) n(%)	プラセボ (n=8) n(%)	SA-ER 6 g (n=30) n(%)
臨床検査	1 (3.8)	1 (12.5)	2 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	7 (26.9)	0	10 (33.3)
関節痛	2 (7.7)	0	4 (13.3)
筋肉痛	1 (3.8)	0	2 (6.7)
四肢痛	3 (11.5)	0	3 (10.0)
神経系障害	4 (15.4)	1 (12.5)	8 (26.7)
頭痛	4 (15.4)	0	6 (20.0)
感覚鈍麻	0	1 (12.5)	2 (6.7)
精神障害	1 (3.8)	1 (12.5)	2 (6.7)
不眠症	1 (3.8)	0	2 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	4 (15.4)	2 (25.0)	6 (20.0)
湿疹	2 (7.7)	0	3 (10.0)
発疹	1 (3.8)	0	2 (6.7)
血管障害	1 (3.8)	0	2 (6.7)
内出血	1 (3.8)	0	2 (6.7)

注）SOC/PT (MedDRA 25.0)
いずれかの群で2例以上となった有害事象を示した。器官別大分類では2例以上となるが、PTでは2例に満たないものがあった。また、MedDRAの読み替えで「口角口唇炎(PT)」のSOCが「感染症および寄生虫症」⇒「胃腸障害」に、「擦過傷(PT)」⇒「皮膚擦過傷(PT)」に変更となった。

以上の統合解析とは別に、個々の試験について比較的よく認められた有害事象を表 2.7.4.2-2に示した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で比較的よく認められた有害事象として、SA-ER群の2例以上に発現した有害事象を挙げると、胃腸障害（口角口唇炎）、感染症および寄生虫症（ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ、外耳炎、ウイルス性上気道感染）、筋骨格系および結合組織障害（四肢痛）、神経系障害（頭痛）、傷害、中毒および処置合併症（転倒、擦過傷、挫傷）であった。全体としてSA-ER群に多く発現していた。

国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験で比較的よく認められた有害事象として、2例以上に発現した有害事象を挙げると、感染症および寄生虫症（ウイルス性上気道感染）、神経系障害（頭痛、感覚鈍麻）、胃腸障害（軟便）、筋骨格系および結合組織障害（関節痛）、一般・全身障害および投与部位の状態（末梢性浮腫）、傷害、中毒および処置合併症（転倒、挫傷）であった。

国内有効性確認試験で比較的よく認められた有害事象として、SA-ER群の2例以上に発現した有害事象を挙げると、眼障害（ドライアイ）、胃腸障害（下痢、胃食道逆流性疾患）、一般・全身障害および投与部位の状態（発熱）、免疫系疾患（免疫反応）、感染症および寄生虫症（上咽頭炎）であった。

表 2.7.4.2-2 国内試験で比較的よく認められた有害事象

	第Ⅱ/Ⅲ相		第Ⅱ/Ⅲ相延長	有効性確認	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	SA-ER 6 g (n=16) n(%)	プラセボ (n=4) n(%)	SA-ER 6 g (n=19) n(%)	SA-ER 6 g (n=10) n(%)	プラセボ (n=4) n(%)
有害事象全体	14 (87.5)	3 (75.0)	15 (78.9)	9 (90.0)	4 (100.0)
眼障害	0	0	0	2 (20.0)	0
ドライアイ	0	0	0	2 (20.0)	0
胃腸障害	6 (37.5)	2 (50.0)	7 (36.8)	6 (60.0)	2 (50.0)
口角口唇炎	2 (12.5)	0	1 (5.3)	0	0
下痢	1 (6.3)	0	1 (5.3)	2 (20.0)	1 (25.0)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	2 (20.0)	0
軟便	0	0	2 (10.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	3 (15.8)	2 (20.0)	2 (50.0)
末梢性浮腫	0	0	2 (10.5)	0	0
発熱	0	0	0	2 (20.0)	2 (50.0)
肝胆道系障害*	2 (12.5)	0	0	1 (10.0)	0
免疫系障害	1 (6.3)	0	0	3 (30.0)	1 (25.0)
免疫反応	0	0	0	3 (30.0)	1 (25.0)
感染症および寄生虫症	11 (68.8)	3 (75.0)	10 (52.6)	3 (30.0)	2 (50.0)
ウイルス性胃腸炎	2 (12.5)	0	0	0	0
インフルエンザ	2 (12.5)	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	2 (20.0)	2 (50.0)
外耳炎	2 (12.5)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	7 (43.8)	1 (25.0)	7 (36.8)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (50.0)	1 (25.0)	9 (47.4)	3 (30.0)	2 (50.0)
転倒	4 (25.0)	1 (25.0)	6 (31.6)	0	1 (25.0)
挫傷	4 (25.0)	0	4 (21.1)	0	1 (25.0)
皮膚擦過傷	2 (12.5)	0	1 (5.3)	1 (10.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (31.3)	0	5 (26.3)	2 (20.0)	0
関節痛	1 (6.3)	0	2 (10.5)	1 (10.0)	0
四肢痛	2 (12.5)	0	0	1 (10.0)	0
神経系障害	3 (18.8)	1 (25.0)	4 (21.1)	1 (10.0)	0
頭痛	3 (18.8)	0	2 (10.5)	1 (10.0)	0
感覚鈍麻	0	1 (25.0)	2 (10.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害*	2 (12.5)	1 (25.0)	3 (15.8)	2 (20.0)	1 (25.0)

注）いずれかの群で 2 例以上となった有害事象の例数（発現率）を示した。*：器官別大分類では 2 例以上となるが、PT では 2 例に満たないものがあった。また、MedDRA の読み替えで「口角口唇炎(PT)」の SOC が「感染症および寄生虫症」⇒「胃腸障害」に、「擦過傷(PT)」⇒「皮膚擦過傷(PT)」に変更となった。

また、以下に個々の試験の有害事象のうち副作用と判定された全てを示した（表 2.7.4.2-3）。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及びその延長試験、国内有効性確認試験で 2 例以上に認められた副作用は胃腸障害（軟便）のみであった。

表 2.7.4.2-3 国内試験で認められた副作用

	第Ⅱ/Ⅲ相		第Ⅱ/Ⅲ相延長	有効性確認	
SOC/PT (MedDRA 25.0)	SA-ER 6 g (n=16)	プラセボ (n=4)	SA-ER 6 g (n=19)	SA-ER 6 g (n=10)	プラセボ (n=4)
副作用全体	4 (25.0)	1 (25.0)	4 (21.1)	0	0
胃腸障害	2 (12.5)	1 (25.0)	3 (15.8)	0	0
口角口唇炎	1 (6.3)	0	0	0	0
便秘	1 (6.3)	0	1 (5.3)	0	0
口内炎	0	1 (25.0)	0	0	0
軟便	0	0	2 (10.5)	0	0
臨床検査	0	0	1 (5.3)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (5.3)	0	0
尿中ケトン体陽性	0	0	1 (5.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)	0	0	0	0
四肢痛	1 (6.3)	0	0	0	0
神経系障害	1 (6.3)	0	0	0	0
頭痛	1 (6.3)	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (6.3)	0	0	0	0
胎児死亡	1 (6.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)	0	0	0	0
発疹	1 (6.3)	0	0	0	0

注）副作用と判定された例数（発現率）を示した。MedDRA の読み替えで「口角口唇炎(PT)」の SOC が「感染症および寄生虫症」⇒「胃腸障害」に変更となった。

外国臨床試験で比較的よく認められた有害事象

外国臨床試験で比較的よく認められた有害事象は、胃腸障害（下痢、腹痛、鼓腸、消化不良、悪心、腹部膨満、上腹部痛）、一般・全身障害および投与部位の状態（疲労、インフルエンザ様疾患）、感染症および寄生虫症（鼻咽頭炎）、傷害、中毒および処置合併症（処置による疼痛、転倒、挫傷）、筋骨格系および結合組織障害（背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋力低下）、神経系障害（頭痛、不動性めまい）、精神障害（不安、うつ病）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（咳嗽、鼻閉、口腔咽頭痛、上気道感染）、皮膚および皮下組織障害（発疹）であった。「処置による疼痛」は治験において行われた筋生検によるものであるが、ほとんどの有害事象が一般によく認められる、あるいは本疾患でよく認められる有害事象と考えられた。また、外国第Ⅱ相試験又は外国第Ⅲ相試験のプラセボ群でも認められる有害事象であり、本剤との因果関係はないと判定された有害事象が多かった。

表 2.7.4.2-4 に個々の外国臨床試験にて比較的よく認められた有害事象を示す。

外国第Ⅱ相試験で比較的よく認められた有害事象として、いずれかの群で 3 例以上に発現したものを挙げると、胃腸障害（下痢、腹痛、鼓腸、消化不良、悪心）、一般・全身障害および投与部位の状態（疲労、インフルエンザ様疾患）、感染症および寄生虫症（鼻咽頭炎）、傷害、中毒および処置合併症（処置による疼痛、転倒、挫傷）、筋骨格系および結合組織障害（背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋力低下）、神経系障害（頭痛、不動性めまい）、精神障害（不安、うつ病）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（咳嗽、鼻閉、口腔咽頭痛）、皮膚および皮下組織障害（発疹）であった。このうち、SA-ER 群に比較的多く認められた有害事象は胃腸障害（下痢、腹痛）であった。（表 2.7.6.4.2-18 参照）

外国第Ⅱ相延長試験で比較的よく認められた有害事象として、20%以上に発現したものを挙げると、胃腸障害（下痢、鼓腸、消化不良）、一般・全身障害および投与部位の状態（インフルエ

ンザ様疾患)、傷害、中毒および処置合併症（処置による疼痛、挫傷)、筋骨格系および結合組織障害（背部痛、関節痛、四肢痛、筋肉痛)、神経系障害（頭痛、不動性めまい)、呼吸器、胸郭および縦隔障害（咳嗽、口腔咽頭痛）であり、全てが外国第Ⅱ相試験で比較的よく認められた有害事象に挙げられたものであった（表 2.7.6.5.2-4 参照)。

外国重症歩行障害対象試験で比較的よく認められた有害事象として、10%以上に発現したものを挙げると、胃腸障害（腹部膨満、鼓腸、上腹部痛)、呼吸器、胸郭および縦隔障害（上気道感染）であった。(2.7.6.6.2.4.2 項参照)

外国第Ⅲ相試験で比較的よく認められた有害事象として、SA-ER 6 g/日又はプラセボのいずれかの群に 10%以上発現した有害事象を挙げると、胃腸障害（上腹部痛、下痢、鼓腸、悪心)、一般・全身障害および投与部位の状態（インフルエンザ様疾患)、傷害、中毒および処置合併症（転倒)、筋骨格系および結合組織障害（背部痛、関節痛、筋肉痛、筋力低下)、神経系障害（頭痛)、呼吸器、胸郭および縦隔障害（咳嗽、上気道感染）であった。このうち、SA-ER 群に比較的多く認められた有害事象は胃腸障害（上腹部痛、下痢、悪心)、筋骨格系および結合組織障害（関節痛、筋肉痛、筋力低下)、呼吸器、胸郭および縦隔障害（上気道感染）であった（表 2.7.6.7.5-2 参照)。

外国安全性有効性検討延長試験で比較的よく認められた有害事象として、5%以上に発現したものを挙げると、胃腸障害（鼓腸)、傷害、中毒および処置合併症（転倒)、筋骨格系および結合組織障害（関節痛）であった。(2.7.6.8.2.5.2 項参照)

表 2.7.4.2-4 外国臨床試験で比較的よく認められた有害事象

	第Ⅱ相	第Ⅱ相延長	重症歩行障害	第Ⅲ相	安全性有効性検討
胃腸障害					
下痢	x	x		x	
腹痛	x				
鼓腸	x	x	x	x	x
消化不良	x	x			
悪心	x			x	
腹部膨満			x		
上腹部痛			x	x	
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	x				
インフルエンザ様疾患	x	x			
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	x				
傷害、中毒および処置合併症					
処置による疼痛	x	x			
転倒	x			x	x
挫傷	x	x			
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	x	x		x	
関節痛	x	x		x	x
四肢痛	x	x			
筋骨格痛	x				
筋肉痛	x	x		x	
筋力低下	x			x	
神経系障害					
頭痛	x	x		x	
不動性めまい	x	x			
精神障害					
不安	x				
うつ病	x				
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽		x		x	
鼻閉	x				
口腔咽頭痛	x	x			
上気道感染			x	x	x
皮膚および皮下組織障害					
発疹	x				

注）有害事象の選択基準：対象、投与量、投与期間が異なるため、それぞれの試験で以下の基準を満足する場合に「x」印を付けた。外国第Ⅱ相試験は試験計画が複雑でプラセボ投与は一部の症例の最初の 24 週間のみであったこと、SA-ER とプラセボで有害事象に大きな違いはみられなかったことより、この表では SA-ER 投与時の有害事象を示すこととした。外国第Ⅲ相試験試験も SA-ER とプラセボで有害事象に大きな違いがみられなかったので、ここでは SA-ER 投与時の有害事象を示すこととした。

外国第Ⅱ相試験　　：SA-ER 群に 3 例以上発現。
外国第Ⅱ相延長試験　　：20%以上に発現。
外国重症歩行障害対象試験　　：10%以上に発現。
外国第Ⅲ相試験　　：SA-ER 群に 10%以上発現。
外国安全性有効性検討延長試験　：5%以上に発現。
上記抽出基準は試験報告書の帳票のとりまとめ基準が試験ごとに異なるため、それに準じたものである。

外国第Ⅱ相試験では本剤との因果関係に注目した解析を行っていないため、比較的よく認められた副作用は示せなかった。

外国第Ⅱ相延長試験では 5%以上の被験者に発生した副作用として、胃腸障害（鼓腸、消化不良、下痢、腹部膨満、腹痛、悪心）、神経系障害（浮動性めまい、頭痛、錯感覚）、一般・全身障

害および投与部位の状態（疲労）、臨床検査（肝機能検査異常）、製品の問題（製品の異味）があった（表 2.7.6.5.2-5）。クロスオーバー例（外国第Ⅱ相試験を終了し、その延長試験に移行した被験者）の治験薬との関連のある有害事象数は、6 g/日（56.5%）よりも 12 g/日（87.0%）の方が多かった。特に治験薬との関連のある胃腸障害の有害事象発現率は、6 g/日の 30.4%に対して 12 g/日では 76.1%であった。

外国重症歩行障害対象試験では、投与した 42 例で有害事象を認めたのは 30 例（71.4%）であり、本剤との因果関係がある有害事象発現例は 18 例（42.9%）であった。（試験報告書 Table14.3.1.3 参照）

外国第Ⅲ相試験では SA-ER 群の 48.9%、プラセボ群の 40.9%に、治験責任医師が治験薬と関連あると判定した有害事象が認められた。多く認められた治験薬との関連ある有害事象を基本語で示すと SA-ER 群では上腹部痛（SA-ER 群 17.8%、プラセボ群 6.8%）、下痢（SA-ER 群 15.6%、プラセボ群 9.1%）、鼓腸（SA-ER 群 13.3%、プラセボ群 11.4%）、プラセボ群では鼓腸、下痢、腹部膨満（SA-ER 群 8.9%、プラセボ群 9.1%）であった。同様に器官別大分類では、治験薬との関連ある有害事象は両群とも胃腸障害であった（SA-ER 群 42.2%、プラセボ群 31.8%）。

外国安全性有効性検討延長試験では、全 142 例のうち、104 例（73.2%）に有害事象が発現し、本剤と関連ある有害事象発現例は 27 例（19.0%）であった。（試験報告書 Table14.3.1.3 参照）

2.7.4.2.1.1.2 重症度別有害事象及び副作用

表 2.7.4.2-5 に、国内臨床試験で発現した有害事象の例数、頻度をその重症度別（Grade 1、2、3 以上）に示した。

ほとんどの有害事象がグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）であり、投与継続が可能であった。グレード 3（重度）以上は、両群とも 1 例で、SA-ER 群の胎児死亡（2.7.4.5.4 項参照）及びプラセボ群の甲状腺乳頭癌（2.7.4.2.1.3 項参照）であった。プラセボ群の例数が 8 例と少ないので、SA-ER 群での発現に注目し、中等度が複数例で発現した有害事象を挙げると、感染症および寄生虫症（インフルエンザ、外耳炎、咽頭炎、ウイルス性上気道炎）、傷害、中毒および処置合併症（顔面骨骨折）、筋骨格系および結合組織障害（関節痛）、神経系障害（頭痛）、皮膚および皮下組織障害（発疹）であった。

表 2.7.4.2-5 重症度別有害事象の発現例数及び頻度（国内臨床試験）

	国内二重盲検試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）								
	SA-ER（n=26）n(%)			プラセボ（n=8）n(%)			非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全SA-ER（n=30）n(%)		
SOC/PT（MedDRA 25.0）	Grade 1	Grade 2	Grade 3以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3以上
有害事象全体	7（26.9）	15（57.7）	1（3.8）	0	6（75.0）	1（12.5）	5（16.7）	21（70.0）	1（3.3）
耳および迷路障害	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
回転性めまい	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
眼障害	1（3.8）	1（3.8）	0	0	0	0	1（3.3）	1（3.3）	0
ドライアイ	1（3.8）	1（3.8）	0	0	0	0	1（3.3）	1（3.3）	0
胃腸障害	9（34.6）	3（11.5）	0	1（12.5）	3（37.5）	0	12（40.0）	4（13.3）	0
腹部不快感	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
腹痛	1（3.8）	0	0	0	0	0	2（6.7）	0	0
上腹部痛	1（3.8）	0	0	0	1（12.5）	0	1（3.3）	0	0
口角口唇炎	1（3.8）	1（3.8）	0	0	0	0	1（3.3）	1（3.3）	0
バレット食道	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
慢性胃炎	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
便秘	1（3.8）	1（3.8）	0	1（12.5）	0	0	2（6.7）	1（3.3）	0
齲歯	1（3.8）	0	0	1（12.5）	0	0	1（3.3）	0	0
下痢	3（11.5）	0	0	0	1（12.5）	0	4（13.3）	0	0
消化不良	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
胃ポリープ	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
胃炎	0	0	0	0	1（12.5）	0	1（3.3）	0	0
胃食道逆流性疾患	1（3.8）	1（3.8）	0	0	0	0	1（3.3）	1（3.3）	0
悪心	1（3.8）	1（3.8）	0	0	0	0	1（3.3）	1（3.3）	0
口内炎	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	0
顎下腺腫大	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
大腸ポリープ	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
軟便	0	0	0	0	0	0	2（6.7）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1（3.8）	1（3.8）	0	0	2（25.0）	0	4（13.3）	1（3.3）	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	2（6.7）	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
発熱	1（3.8）	1（3.8）	0	0	2（25.0）	0	1（3.3）	1（3.3）	0
肝胆道系障害	1（3.8）	2（7.7）	0	0	0	0	1（3.3）	2（6.7）	0
胆石症	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
肝機能異常	1（3.8）	1（3.8）	0	0	0	0	1（3.3）	1（3.3）	0

	国内二重盲検試験 （第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）								
	SA-ER（n=26） n(%)			プラセボ（n=8） n(%)			非盲検（第Ⅱ/Ⅲ相延長試験）を含む全SA-ER（n=30） n(%)		
SOC/PT（MedDRA 25.0）	Grade 1	Grade 2	Grade 3以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3以上
免疫系障害	4（15.4）	0	0	0	1（12.5）	0	4（13.3）	0	0
過敏症	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
免疫反応	3（11.5）	0	0	0	1（12.5）	0	3（10.0）	0	0
感染症および寄生虫症	7（26.9）	7（26.9）	0	2（25.0）	3（37.5）	0	6（20.0）	10（33.3）	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	0
胃腸炎	1（3.8）	0	0	0	1（12.5）	0	1（3.3）	1（3.3）	0
ウイルス性胃腸炎	2（7.7）	0	0	0	0	0	2（6.7）	0	0
歯肉炎	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
麦粒腫	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	1（3.3）	0
インフルエンザ	0	2（7.7）	0	0	0	0	0	2（6.7）	0
上咽頭炎	1（3.8）	1（3.8）	0	1（12.5）	1（12.5）	0	1（3.3）	1（3.3）	0
外耳炎	0	2（7.7）	0	0	0	0	0	2（6.7）	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
咽頭炎	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	2（6.7）	0
副鼻腔炎	1（3.8）	0	0	0	1（12.5）	0	0	1（3.3）	0
ウイルス性上気道感染	6（23.1）	1（3.8）	0	1（12.5）	0	0	8（26.7）	2（6.7）	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
傷害、中毒および処置合併症	7（26.9）	4（15.4）	0	3（37.5）	0	0	10（33.3）	6（20.0）	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
顔面骨骨折	0	2（7.7）	0	0	0	0	0	2（6.7）	0
転倒	4（15.4）	0	0	2（25.0）	0	0	8（26.7）	0	0
靭帯捻挫	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
皮下血腫	1（3.8）	0	0	0	0	0	2（6.7）	0	0
顔面損傷	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
挫傷	4（15.4）	0	0	1（12.5）	0	0	7（23.3）	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
熱傷	0	1（3.8）	0	0	0	0	1（3.3）	1（3.3）	0
歯牙破折	0	1（3.8）	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
皮膚擦過傷	3（11.5）	0	0	0	0	0	4（13.3）	0	0
筋挫傷	0	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0
外傷後点状表皮内出血	0	0	0	0	0	0	1（3.3）	0	0
臨床検査	1（3.8）	0	0	1（12.5）	0	0	2（6.7）	0	0