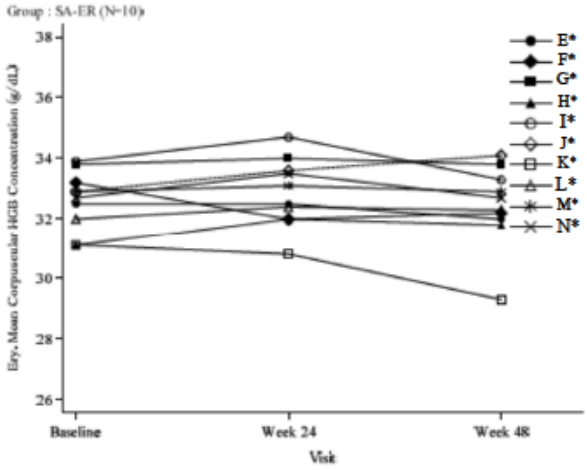
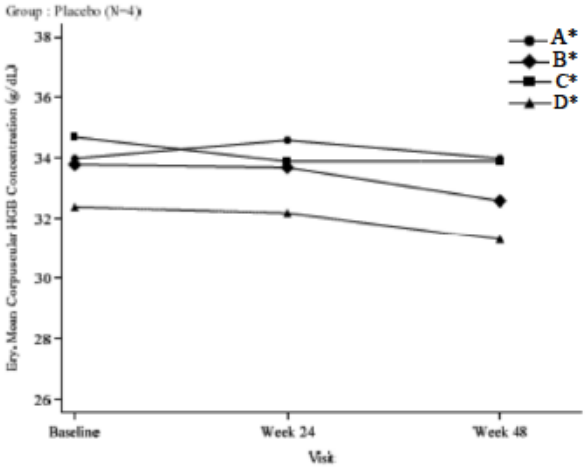
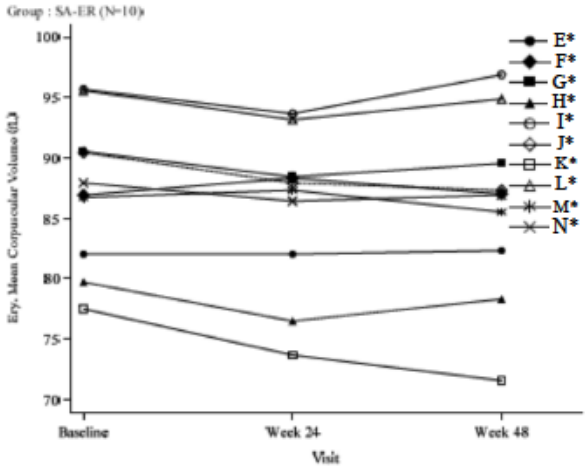
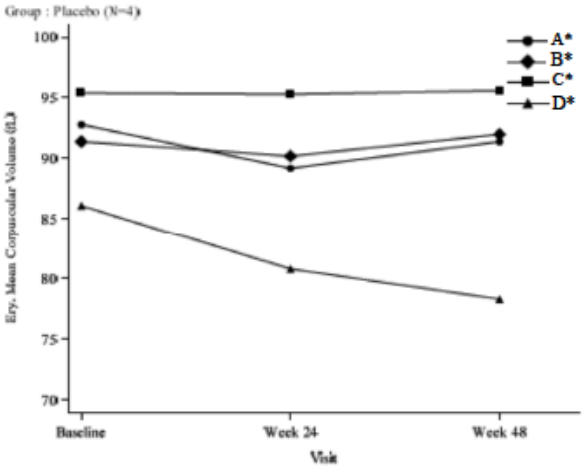
平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）



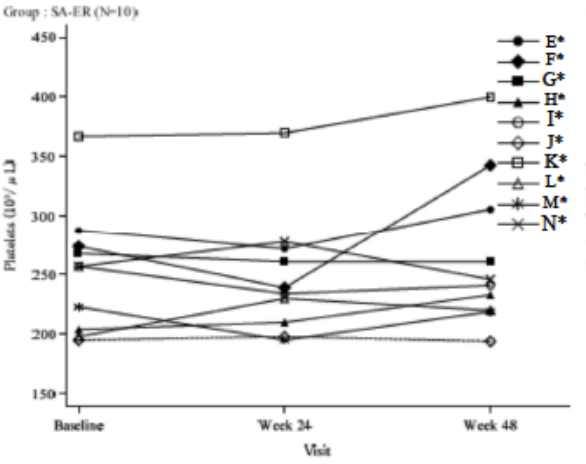


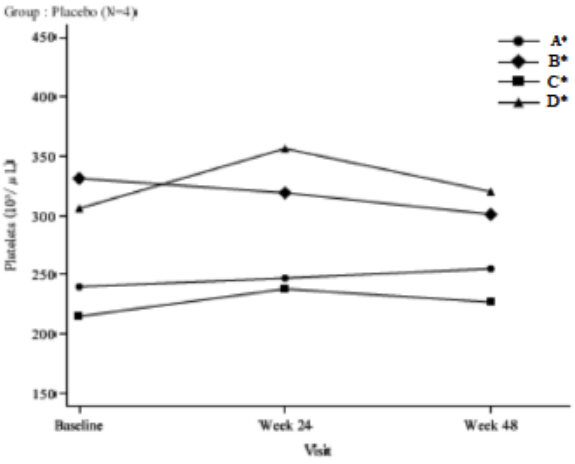
平均赤血球容積（MCV）





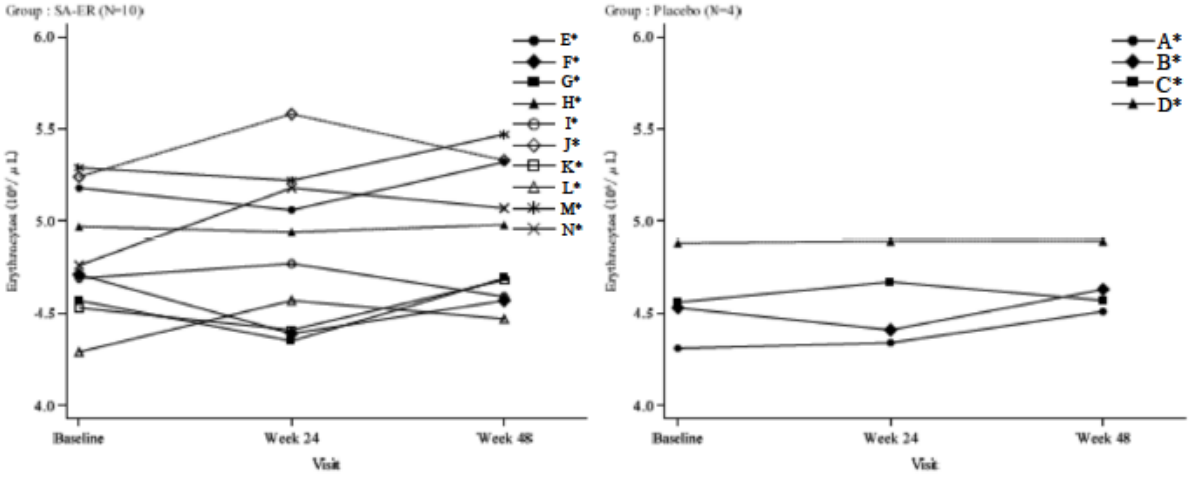
血小板数



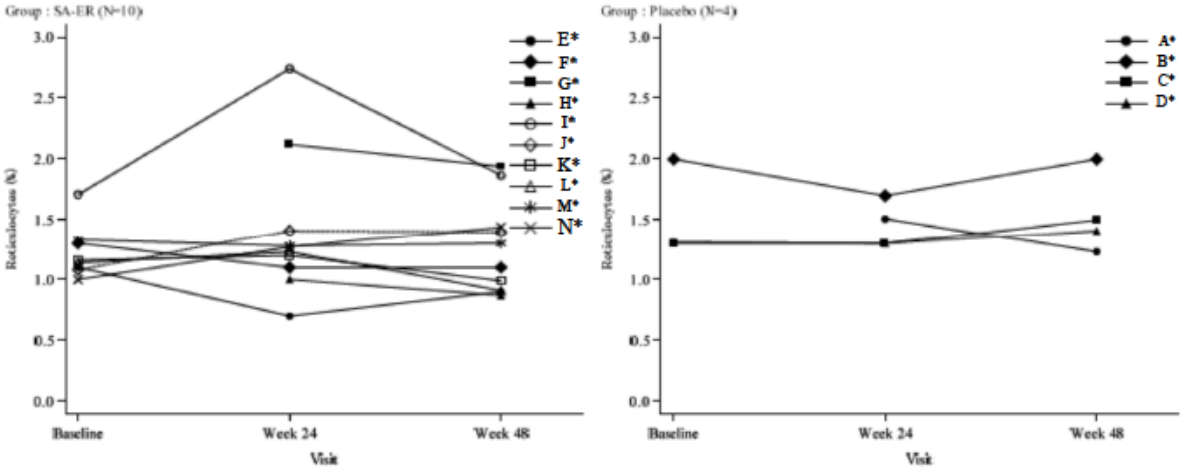


＊新薬承認情報提供時に置換

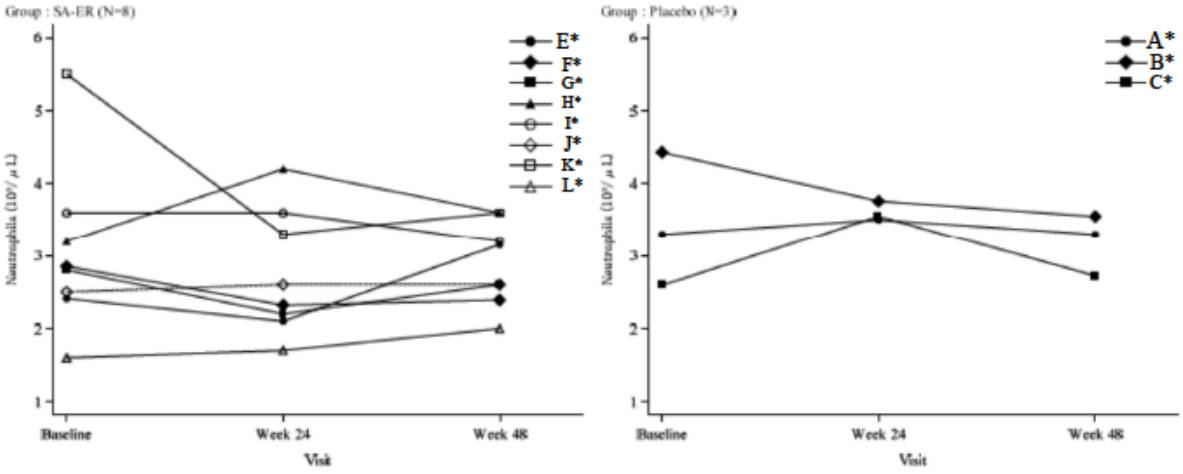
赤血球数（RBC）



網状赤血球数

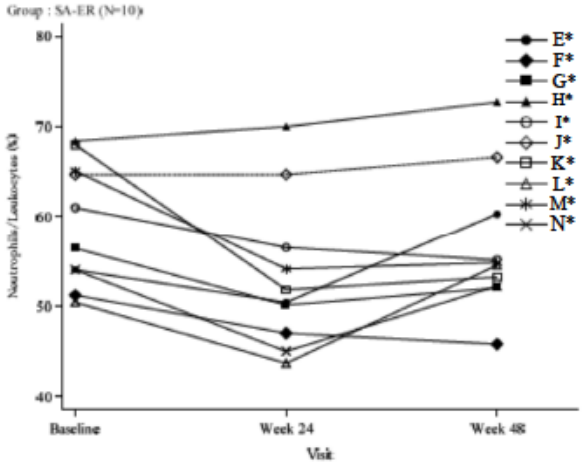


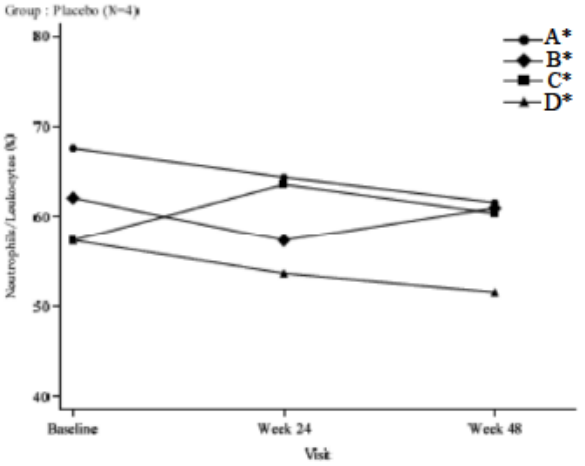
好中球数（絶対値）



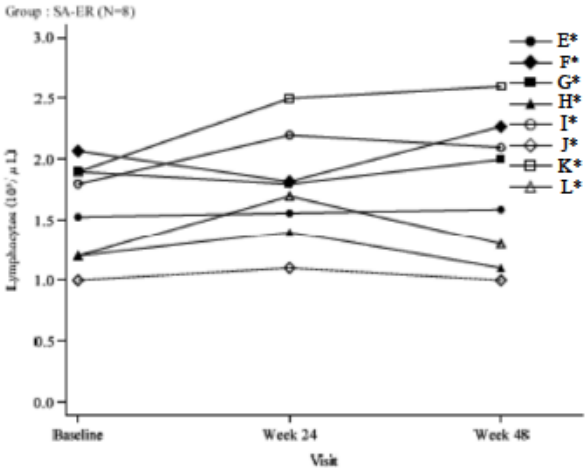
＊新薬承認情報提供時に置換

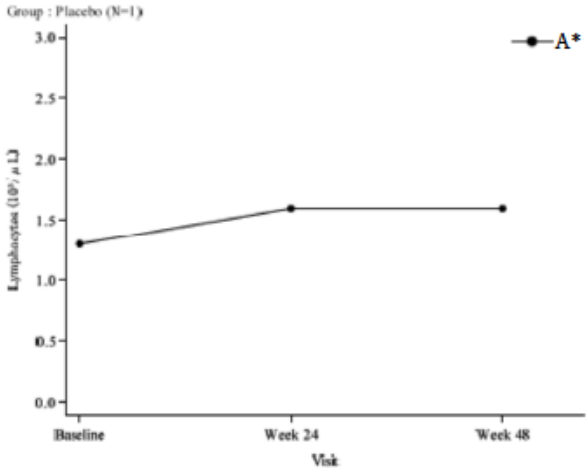
好中球数（%）



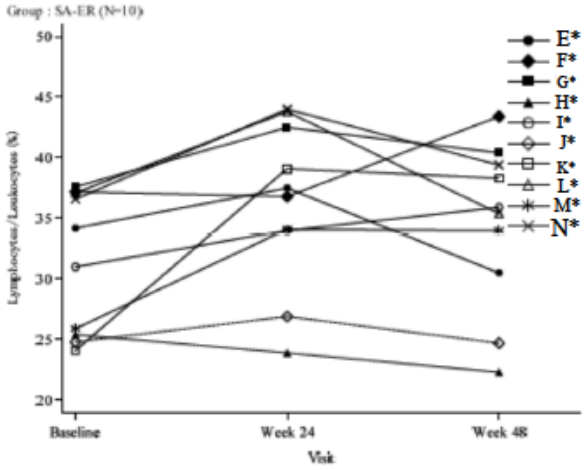


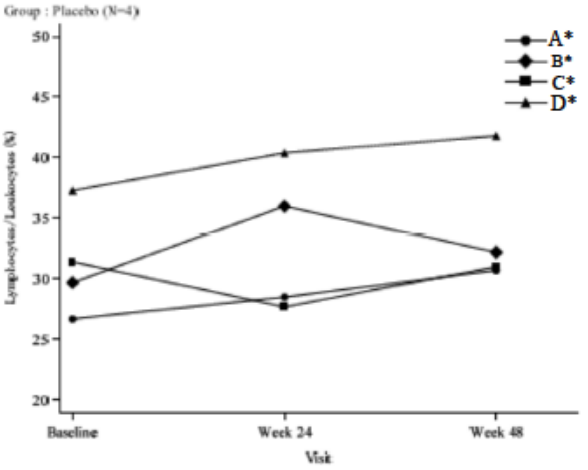
リンパ球数　（絶対値）





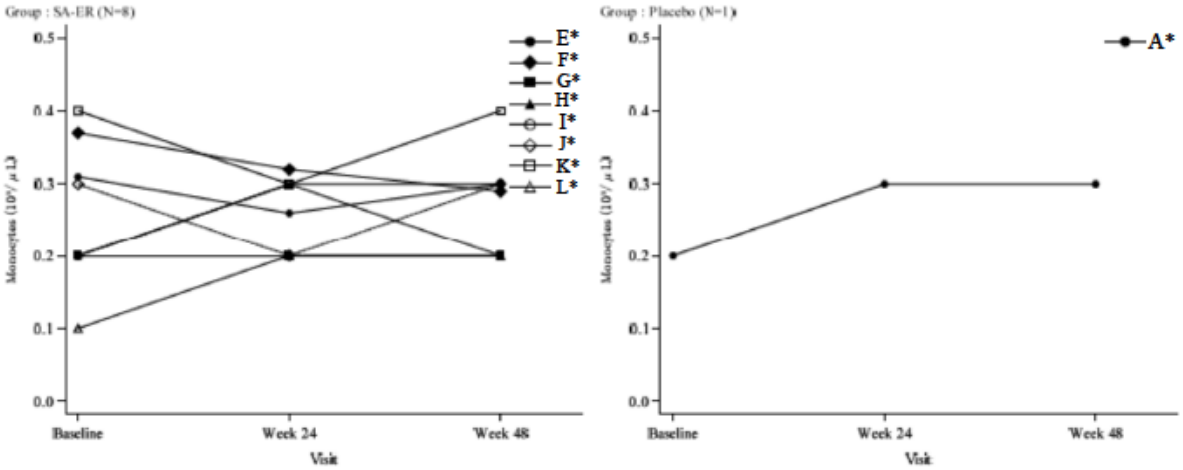
リンパ球数　（%）



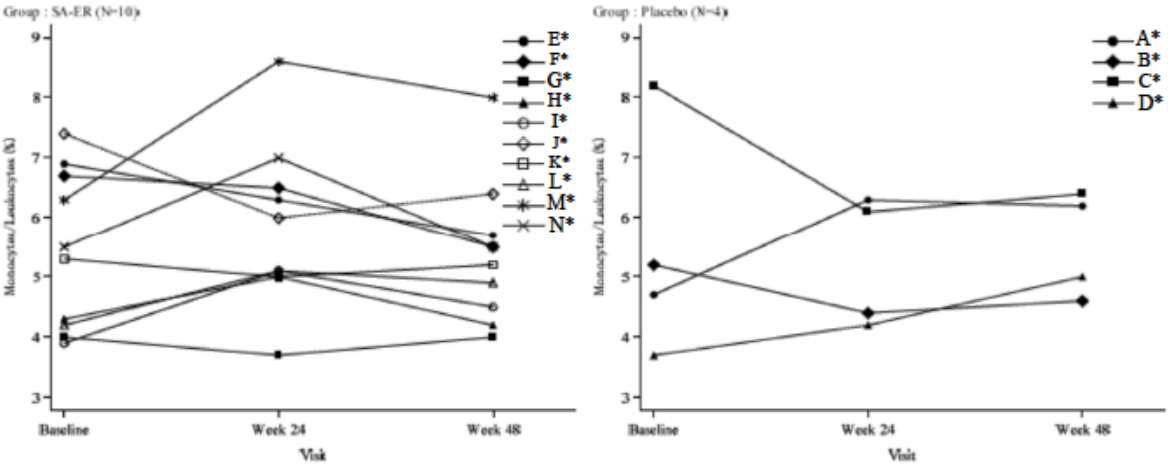


＊新薬承認情報提供時に置換

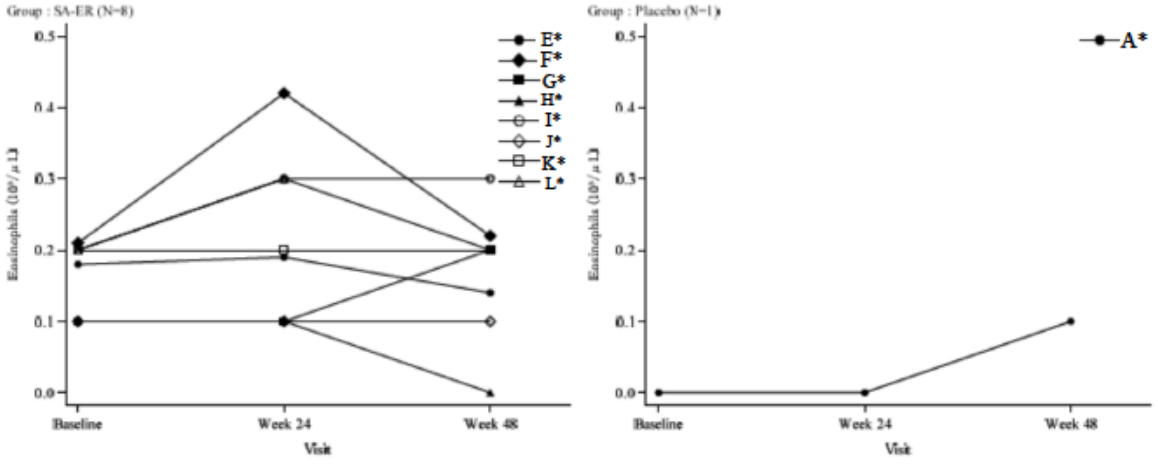
単球（絶対値）



単球（%）

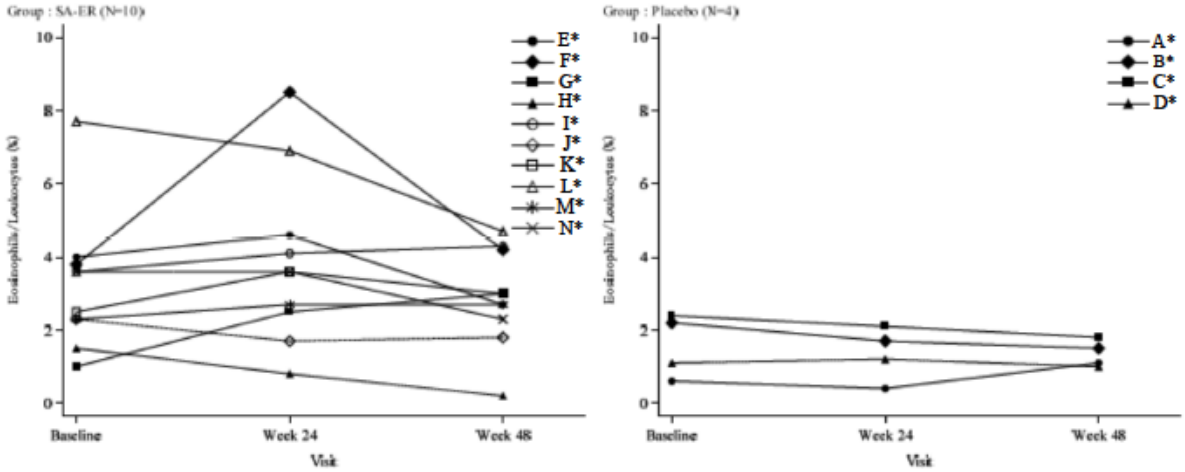


好酸球　（絶対値）

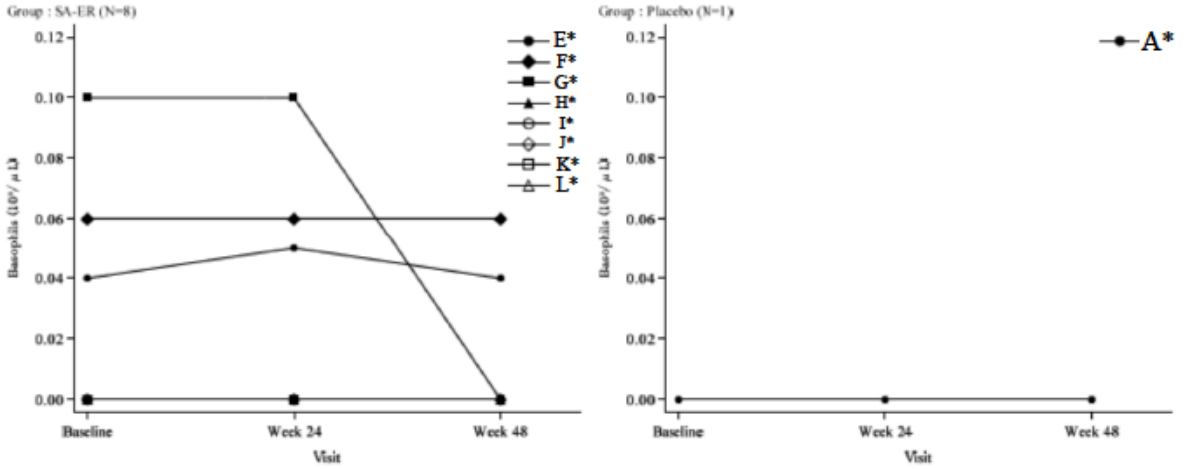


＊新薬承認情報提供時に置換

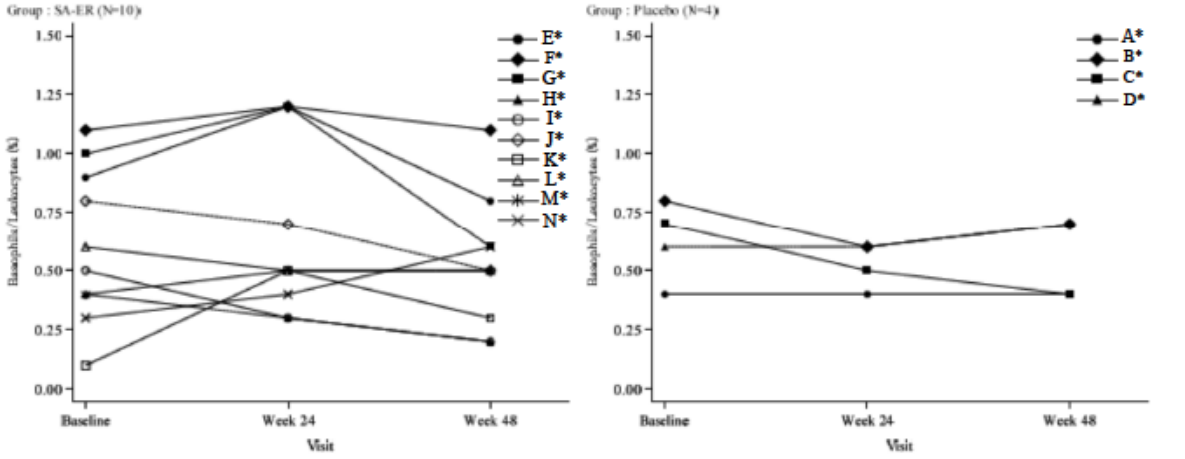
好酸球　（%）



好塩基球（絶対値）

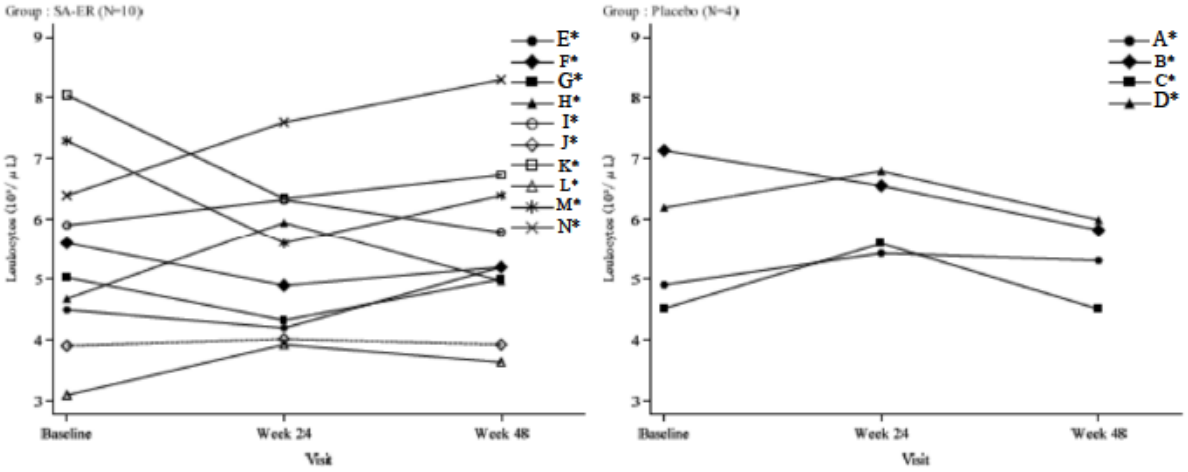


好塩基球（%）

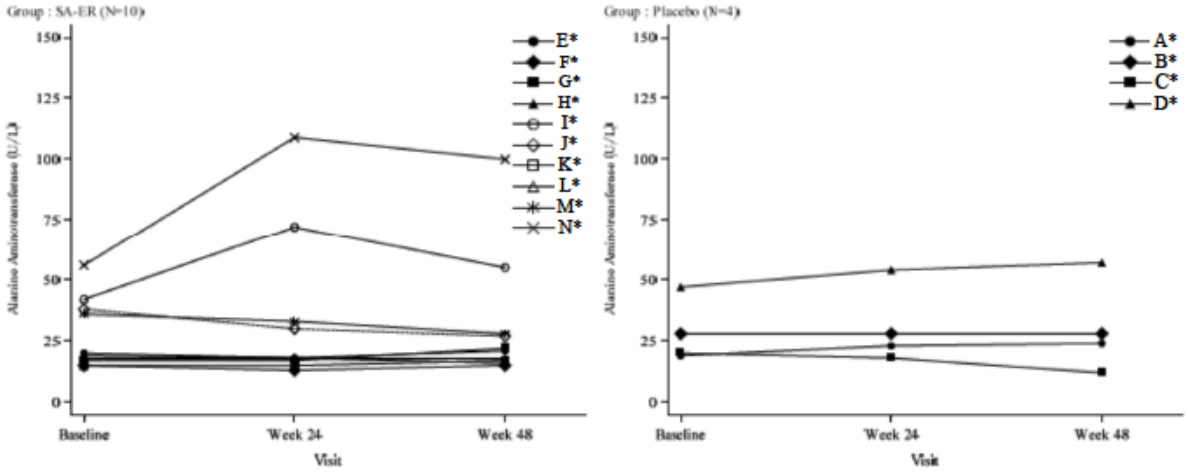


＊新薬承認情報提供時に置換

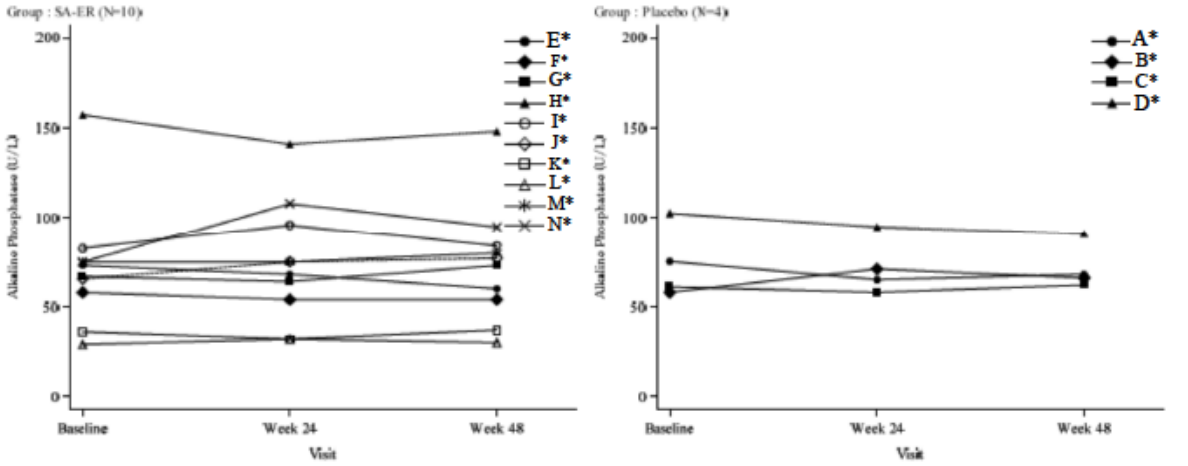
白血球数（WBC）



アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（GPT）

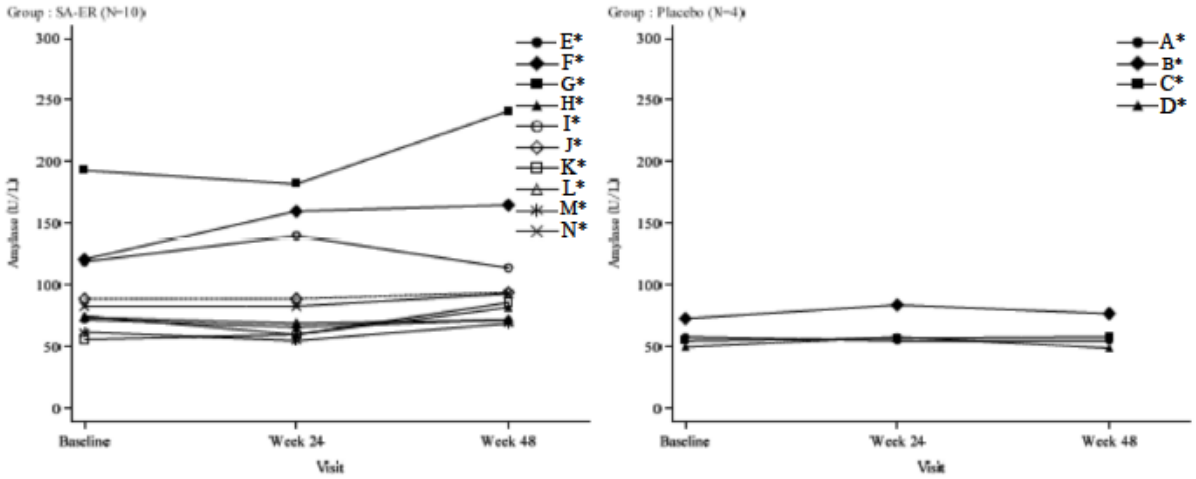


アルカリフォスファターゼ

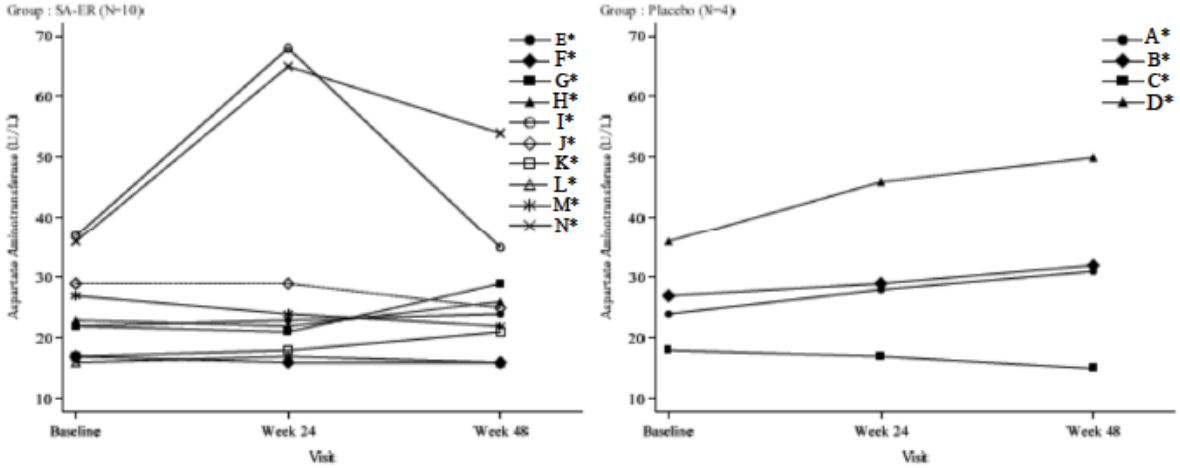


＊新薬承認情報提供時に置換

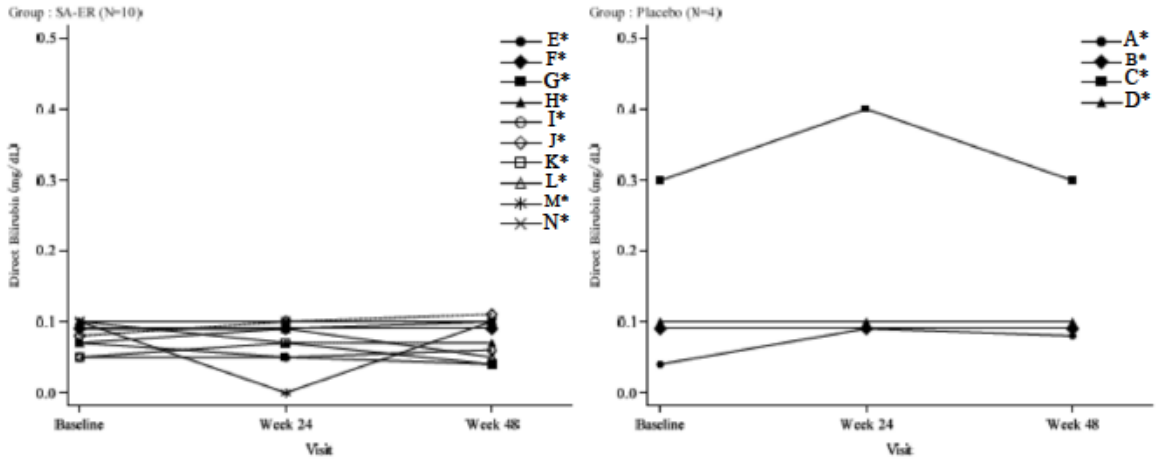
アミラーゼ



アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（GOT）

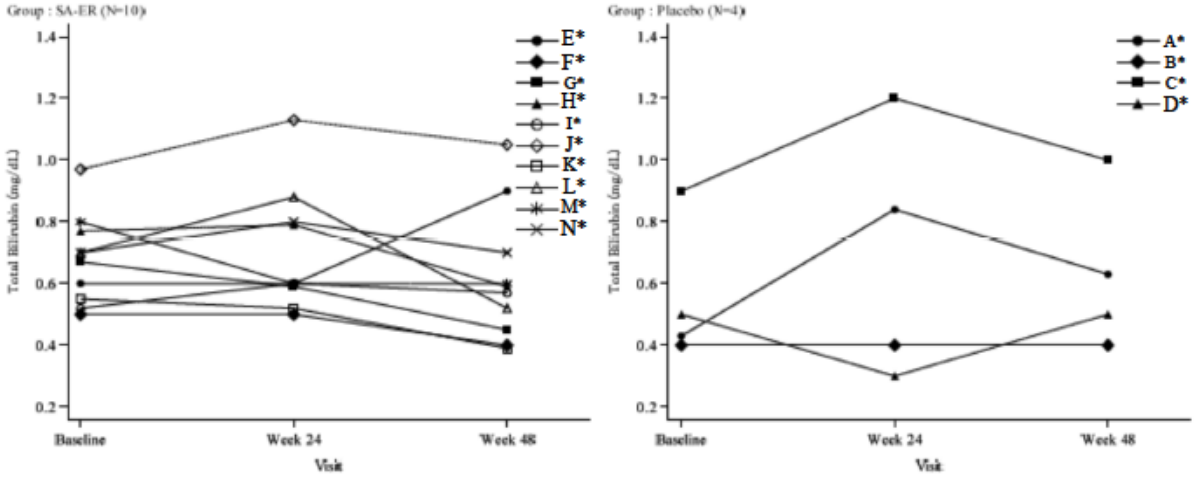


直接ビリルビン

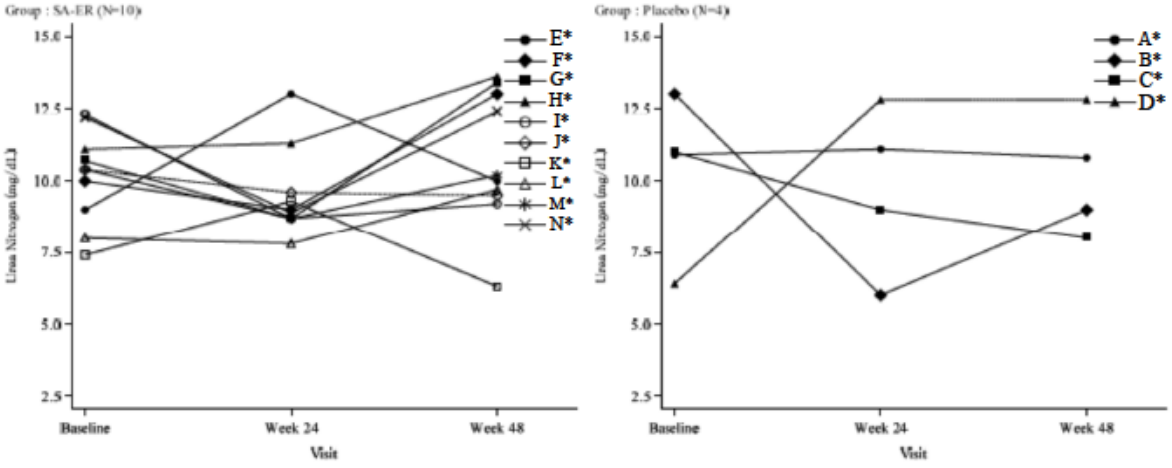


＊新薬承認情報提供時に置換

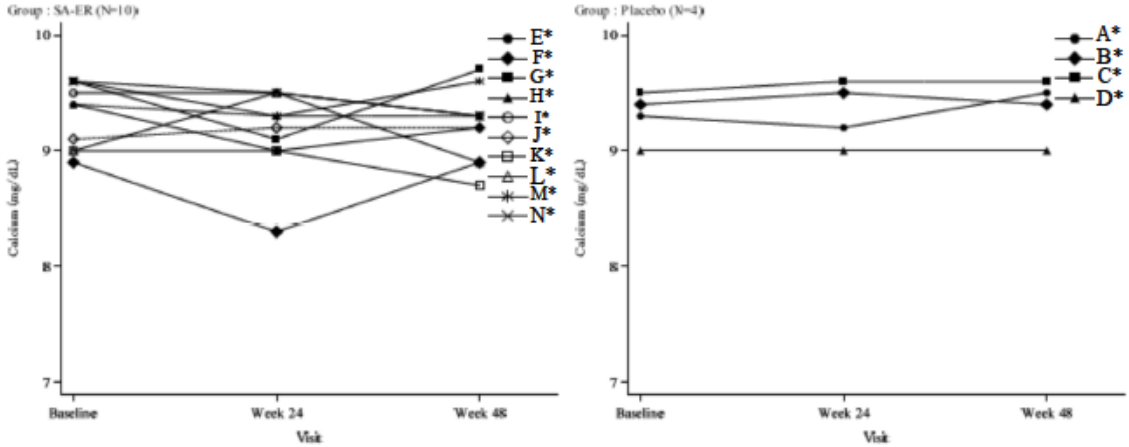
総ビリルビン



血中尿素窒素（BUN）

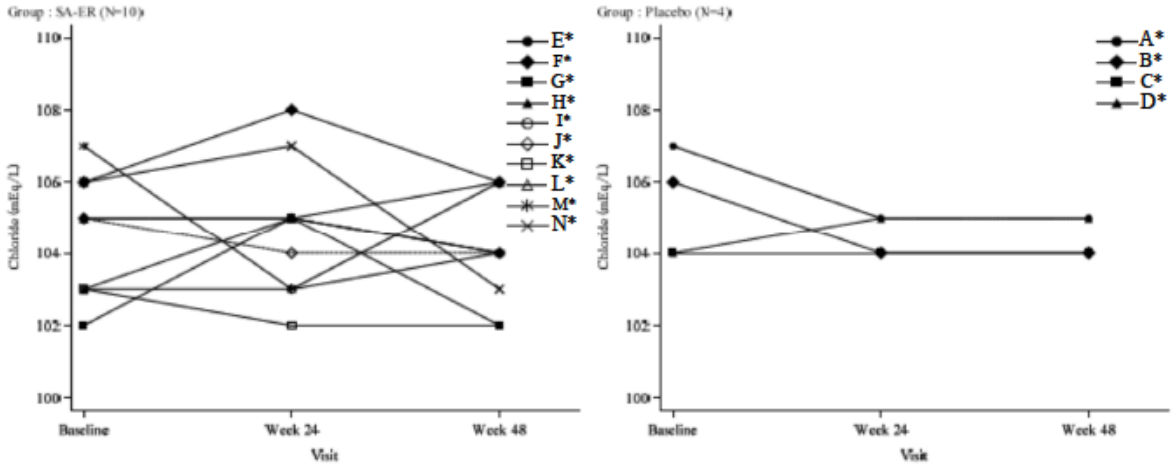


Ca

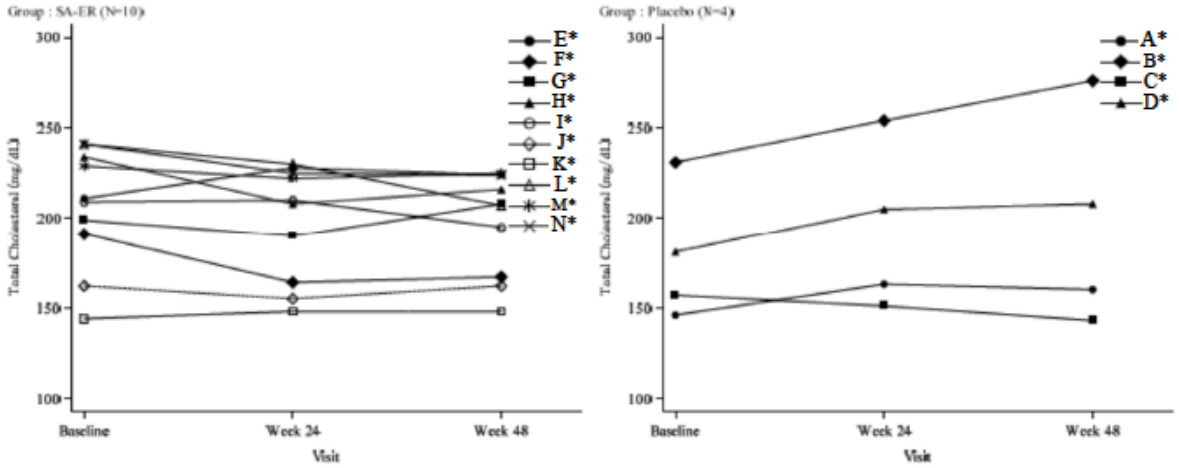


＊新薬承認情報提供時に置換

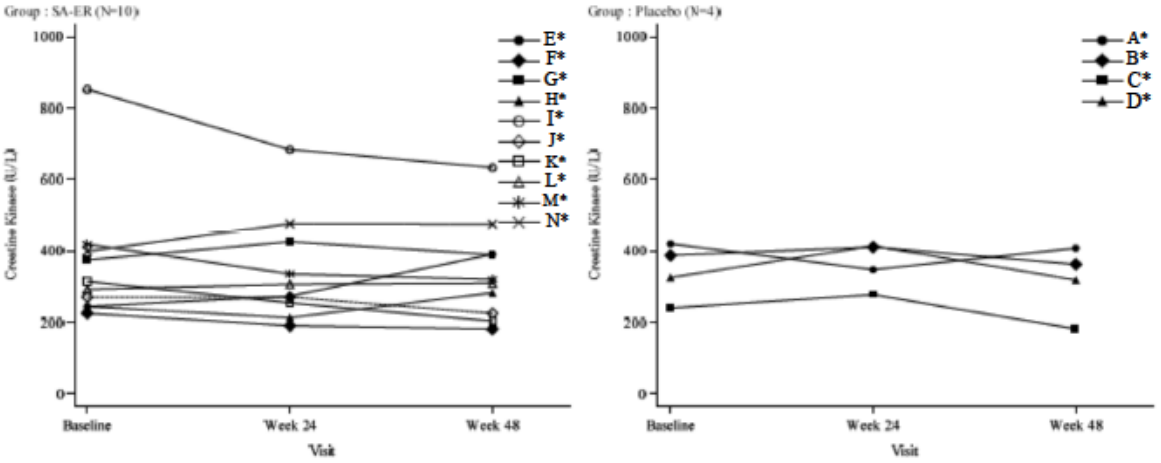
Cl



総コレステロール

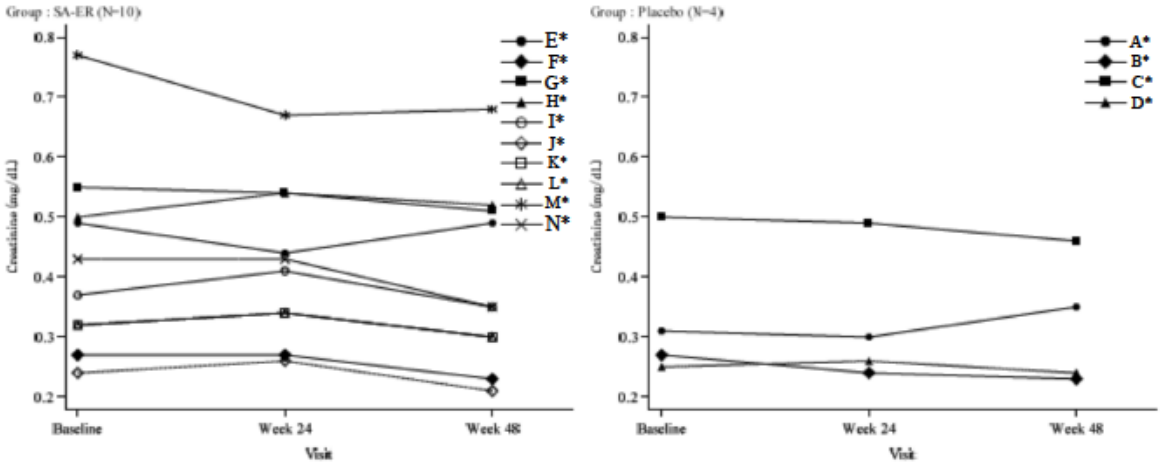


CK

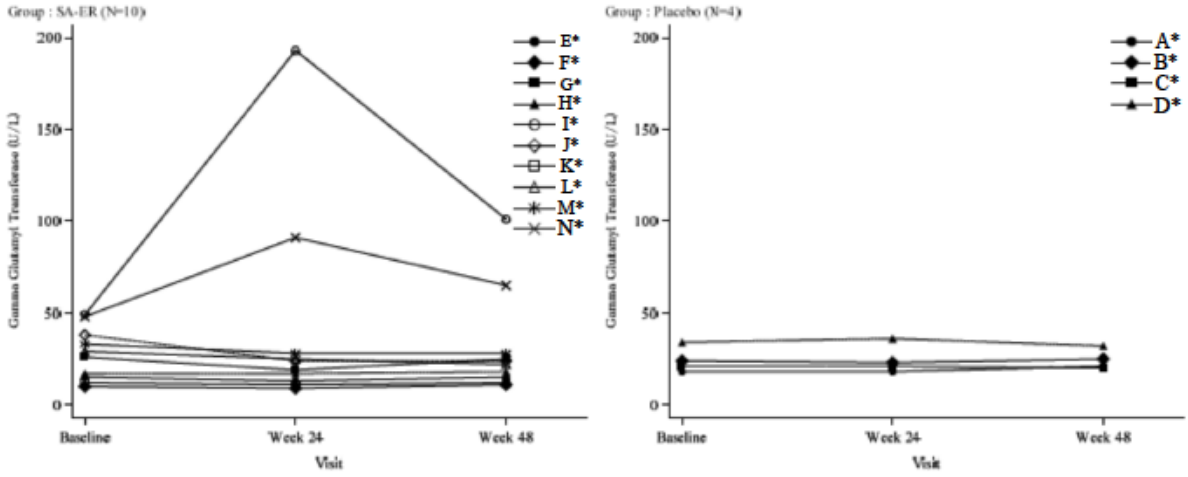


＊新薬承認情報提供時に置換

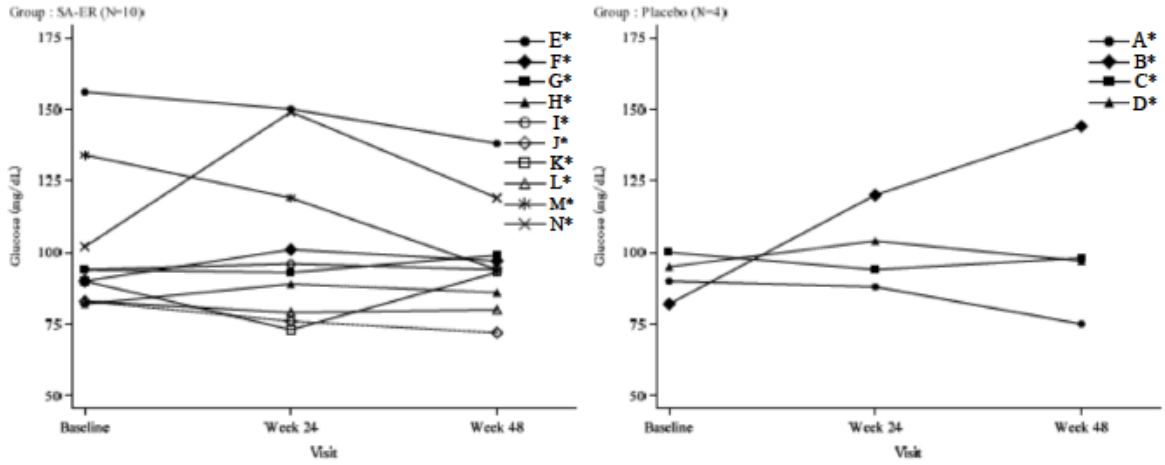
クレアチニン



ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）

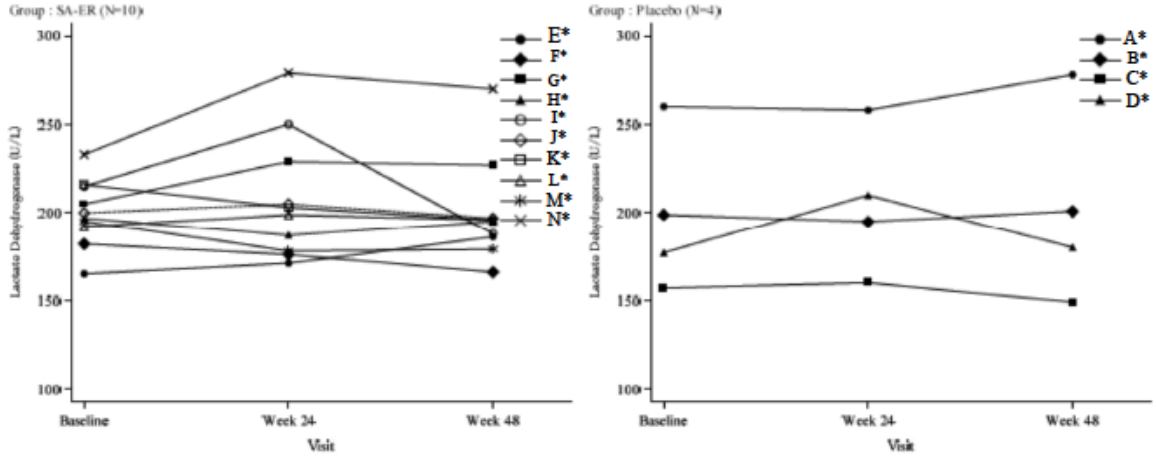


血糖値

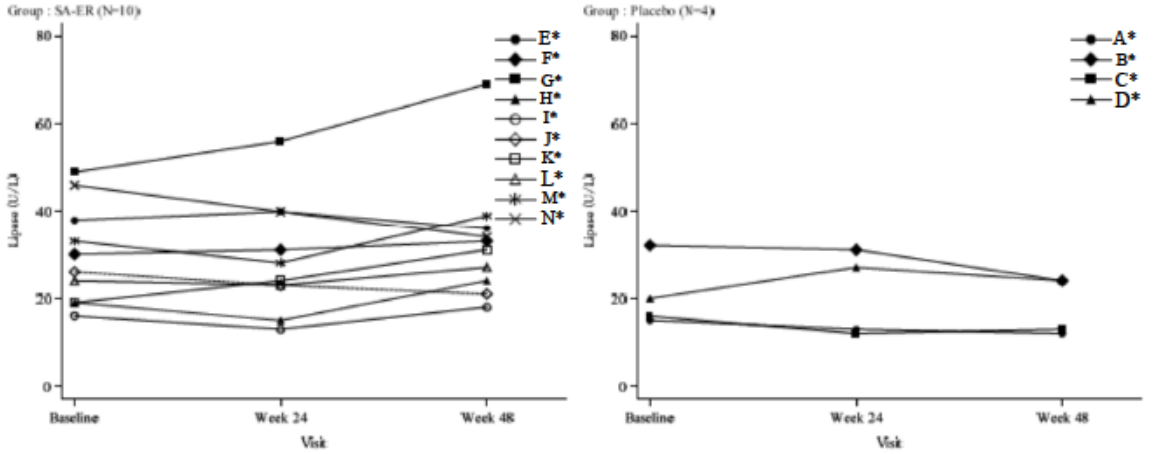


＊新薬承認情報提供時に置換

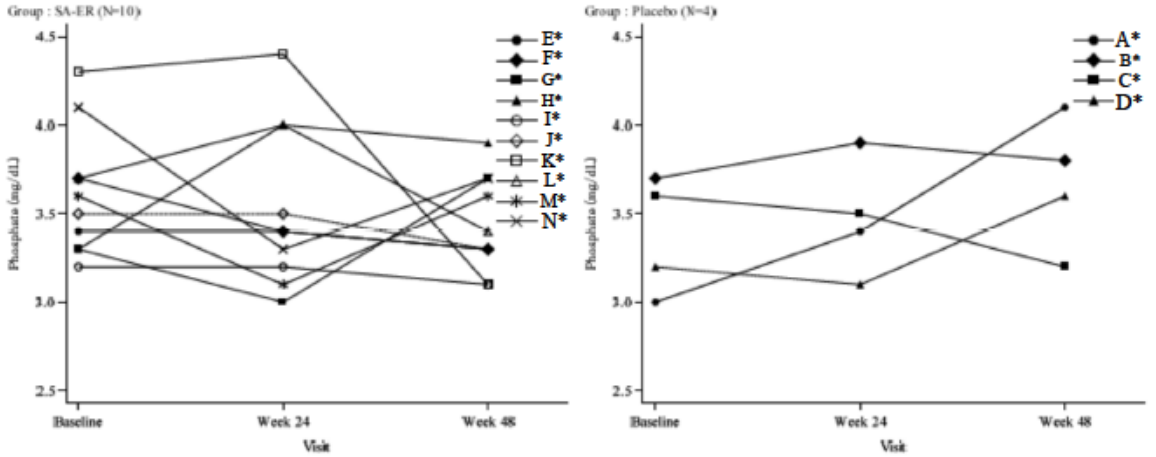
乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）



リパーゼ

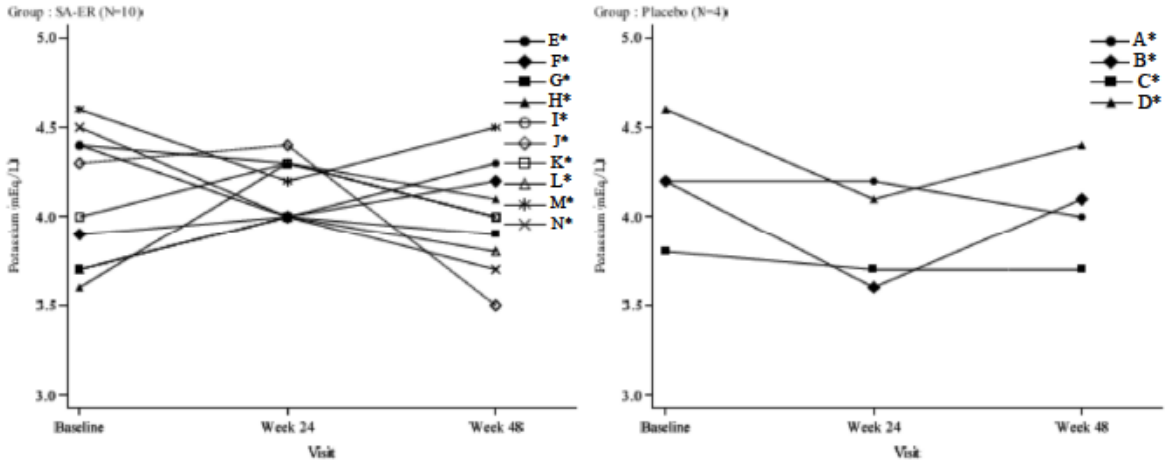


P

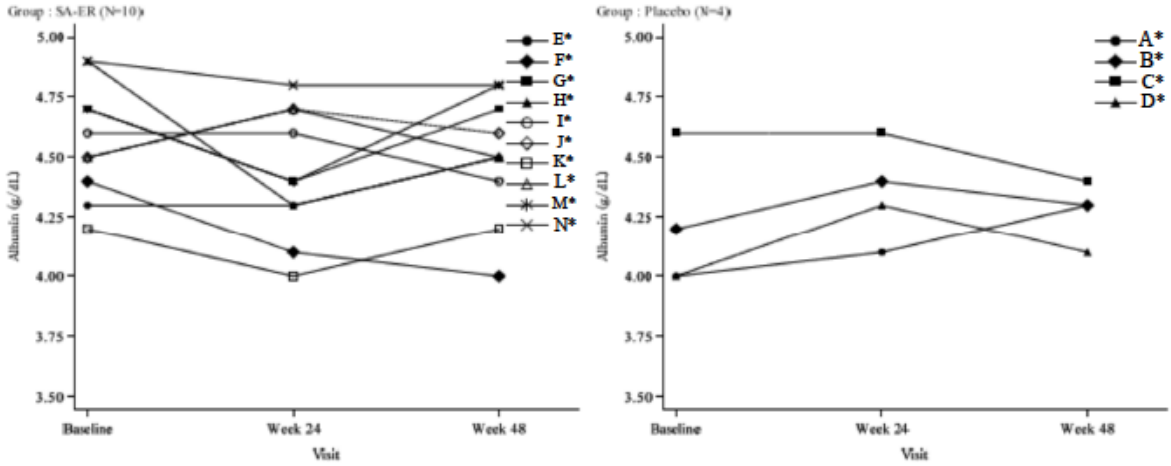


＊新薬承認情報提供時に置換

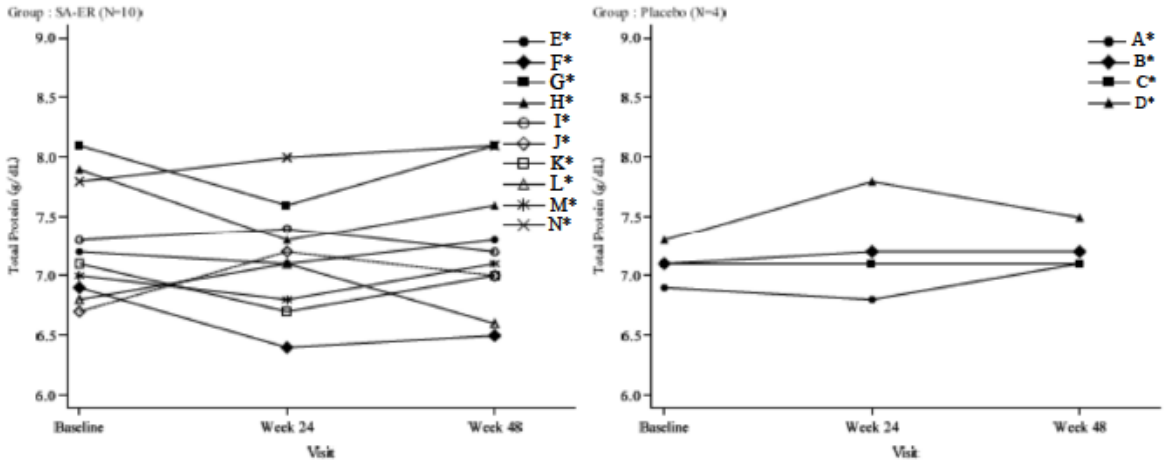
K



アルブミン

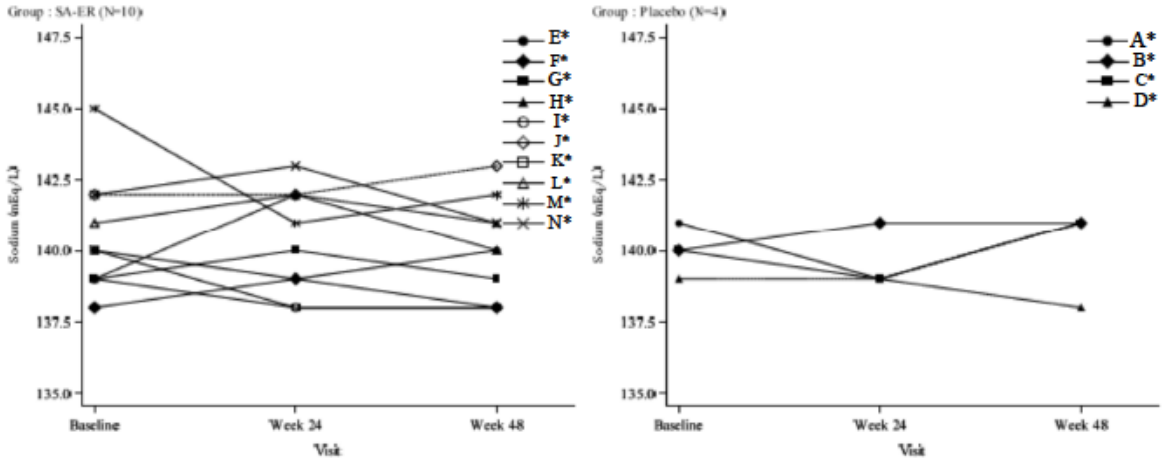


総蛋白

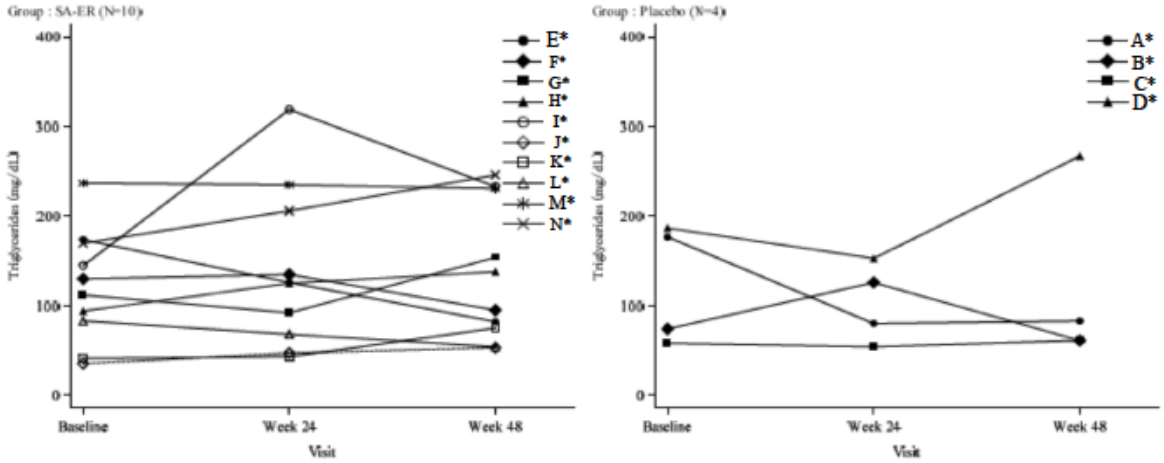


＊新薬承認情報提供時に置換

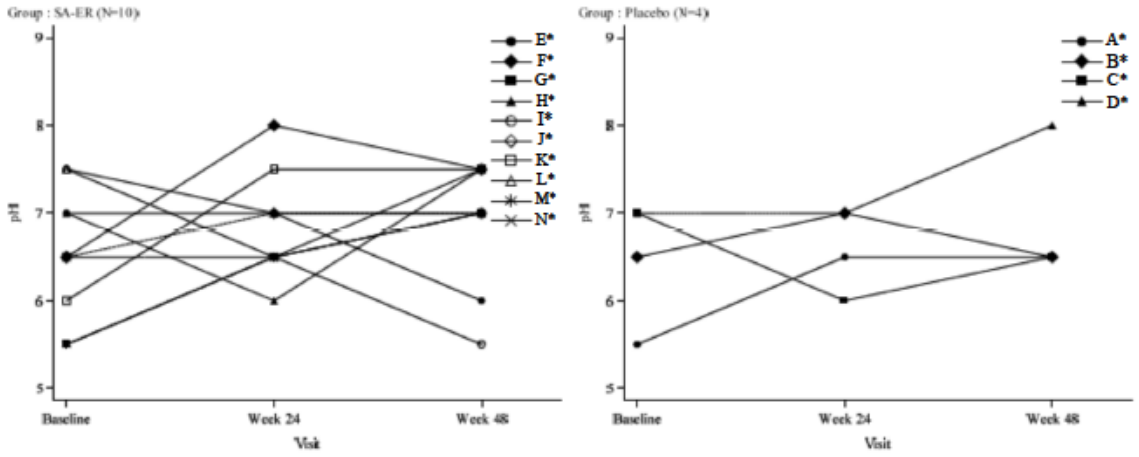
Na



トリグリセリド

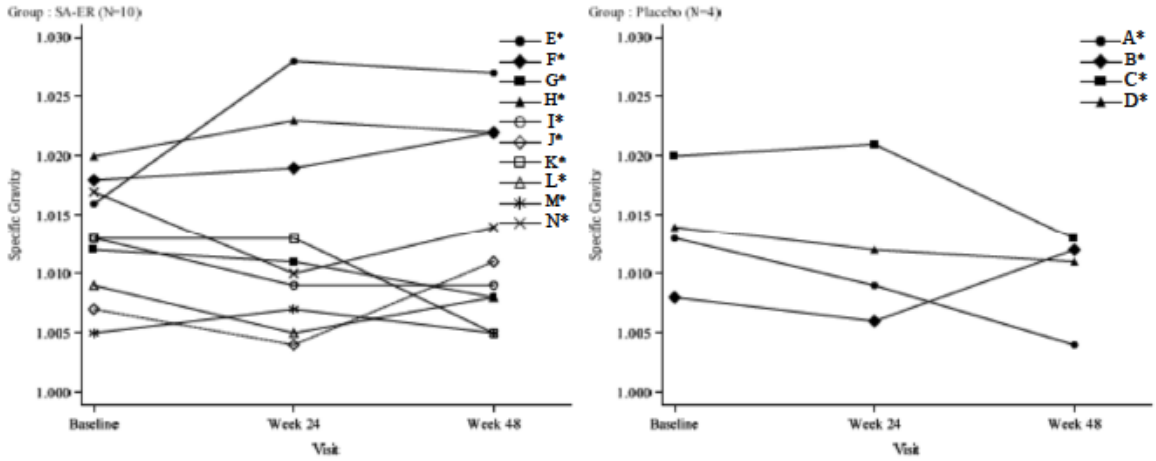


尿（pH）



＊新薬承認情報提供時に置換

尿（比重）



尿検査（外観、色）

Parameter Analysis Visit	SA-ER (n=10)				Placebo (n=4)			
	n	Normal	Abnormal (NCS) [a]	Abnormal (CS) [b]	n	Normal	Abnormal (NCS) [a]	Abnormal (CS) [b]
Specimen Appearance								
Baseline	10	8 (80.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 24	10	9 (90.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 48	10	9 (90.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Color								
Baseline	10	9 (90.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 24	10	10 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 48	10	10 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) NCS: Not clinically significant.
b) CS: Clinically significant.

＊新薬承認情報提供時に置換

尿検査（ケトン体、蛋白）

Parameter	Baseline															
Analysis Visit	SA-ER (n=10)								Placebo (n=4)							
	.	−	+−	+	2+	3+	4+	5+	.	−	+−	+	2+	3+	4+	5+
Ketone Bodies																
Week 24																
.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
−	0	9	0	1	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
+−	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Week 48																
.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
−	0	9	0	1	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
+−	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Protein																
Week 24																
.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
−	0	7	1	1	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
+−	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Week 48																
.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
−	0	8	1	1	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
+−	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

尿検査（糖、ビリルビン）

Parameter	Baseline															
Analysis Visit	SA-ER (n=10)								Placebo (n=4)							
	.	−	+−	+	2+	3+	4+	5+	.	−	+−	+	2+	3+	4+	5+
Glucose																
Week 24																
.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
−	0	10	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
+−	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Week 48																
.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
−	0	9	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
+−	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilirubin																
Week 24																
.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
−	0	10	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
+−	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Week 48																
.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
−	0	9	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
+−	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

尿検査（亜硝酸塩、ウロビリノゲン）

Parameter	Baseline															
Analysis Visit	SA-ER (n=10)								Placebo (n=4)							
	.	−	+−	+	2+	3+	4+	5+	.	−	+−	+	2+	3+	4+	5+
Nitrite																
Week 24																
.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
−	0	10	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
+−	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Week 48																
.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
−	0	10	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
+−	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urobilinogen																
Week 24																
.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
−	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+−	0	0	9	1	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Week 48																
.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
−	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+−	0	0	9	1	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

尿検査（ヘモグロビン）

Parameter	Baseline															
Analysis Visit	SA-ER (n=10)								Placebo (n=4)							
	.	−	+−	+	2+	3+	4+	5+	.	−	+−	+	2+	3+	4+	5+
Hemoglobin																
Week 24																
.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
−	0	7	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
+−	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Week 48																
.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
−	0	6	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
+−	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.4.3.1.2 外国臨床試験

外国臨床試験において、臨床検査異常として肝機能検査異常が SA-ER 群で多く認められたが、臨床検査異常により投与中止に至ったのは外国第Ⅱ相試験及び外国安全性有効性検討延長試験の肝機能検査異常の各 1 例（症例 ID： **AQ*** 、 **BH*** ）であった。ほとんどの変動が軽微あるいは投与を継続中に改善又は改善傾向が認められた。また、γ-GTP は概して正常、かつ血清 CK 値も同時に上昇している症例は、骨格筋障害に関連して肝機能検査値が上昇していると考えられた。表 2.7.4.3-2 に外国臨床試験で認められた肝機能検査異常の有害事象を示した。

表 2.7.4.3-2 外国臨床試験で認められた肝機能検査異常の一覧

試験	ID	年齢 性別	有害事象名	重症度	因果関係	発現時投与量	備考・因果関係の判断理由
第Ⅱ相試験	**AN***	5[redacted]・男	肝機能検査異常	軽度	関連の可能性あり	6 g/日	0　6w 12w 18w 24w 32w　40w 48w ALT(U/L)25→31→28→39→35→37→47→33 AST(U/L)17→19→19→28→22→23→28→24 γ-GTP(U/L)25→27→21→22→23→21→25→21 回復（第Ⅱ相延長試験以降は有害事象とされず）
	AO*	3[redacted]・女	肝機能検査異常	軽度	関連の可能性あり	6 g/日	0　6w 12w 18w 24w　32w　40w 48w ALT(U/L)48→68→55→83→46→46→50→53 AST(U/L)36→51→38→47→38→38→42→40 γ-GTP(U/L)17→19→37→29→14→18→21→20 回復（第Ⅱ相延長試験以降は有害事象とされず）
	AP*	2[redacted]・男	肝機能検査異常	中等度	関連の可能性あり	3 g/日	0　6w 12w 18w 24w　32w 40w 48w ALT(U/L)33→37→61→98→74→69→57→39 AST(U/L)21→21→37→57→42→38→30→26 γ-GTP(U/L)9→13→13→14→12→10→ 7→ 9 回復（第Ⅱ相延長試験でも有害事象、安全性有効性検討延長試験では有害事象とされず）
	AQ*	4[redacted]・男	肝酵素異常	軽度	関連の可能性あり	3 g/日	0 day 23　6w　12w ALT(U/L)53→(110)→47→44

＊新薬承認情報提供時に置換

試験	ID	年齢 性別	有害事象名	重症度	因果関係	発現時投与量	備考・因果関係の判断理由
							AST(U/L)36→(65)→35→35 γ-GTP(U/L)118→(218)→122→83 69回（23日分）投与にて試験中止。肝機能検査値の上昇の病歴（試験開始時の持続）、括弧内は規定来院以外の測定。
	AR *	3[redacted]・男	肝機能検査異常	中等度	多分関連あり	3 g/日	0　6w 12w 18w 24w　32w　40w 48w ALT(U/L)49→80→67→68→62→71→65→75 AST(U/L)41→56→51→49→48→53→48→55 γ-GTP(U/L)32→33→28→25→29→32→31→28 未回復。肝機能検査値の上昇の病歴（試験開始時の持続） 第Ⅱ相延長試験以降は有害事象とされず。
第Ⅱ相延長試験 第Ⅱ相試験からの継続及び新規	AP *	3[redacted]・男	肝機能検査値上昇	軽度	関連の可能性あり	6 g/日	第Ⅱ相試験（3/3 g群）投与開始から3.4年後に発現、未回復。（以下は第Ⅱ相延長試験での推移） 25w +1M +3M +6M +12M +24M +36M ALT(U/L)　39→42→39→38→40→47→49→63 AST(U/L)　26→27→24→28→27→30→29→40 γ-GTP(U/L)9→10→ 9 →10→ 9→ 9→10→14 第Ⅱ相試験でも有害事象。第Ⅱ相延長試験後安全性有効性検討延長試験に移行。安全性有効性検討延長試験では有害事象とされず。
	AS *	5[redacted]・女	肝機能検査値上昇	軽度	多分関連あり	6 g/日	第Ⅱ相延長試験開始後の6 g/日投与終了時に発現。12g/日投与に移行し投与継続。中止後回復。脂肪肝合併。 0　20w +1M +3M +6M +11M ALT(U/L)　37→75→40→35→34→31 AST(U/L)　31→54→28→27→32→27 γ-GTP(U/L) 24→21→18→18→19→14 第Ⅱ相延長試験のみ有害事象。
	AT *	3[redacted]・女	肝機能検査値上昇	軽度	関連の可能性あり	6 g/日	第Ⅱ相試験（6/6 g群）投与開始3.2年後の第Ⅱ相延長試験の6/日投与時に発現。安全性有効性検討延長試験で持続。 脂肪肝合併（第Ⅱ相試験投与開始3.4年後の第Ⅱ相延長試験の間に発現、安全性有効性検討延長試験でも持続。 0　20w +1M +3M +6M +12M +24M +36M ALT(U/L)　20→16→20→22→37→33→46→32 AST(U/L)　25→23→20→29→32→28→40→27 γ-GTP(U/L)27→19→19→22→58→65→77→57 Bil(μM/L) 16.9→20.0→12.6→10.7→10.7→21.6→19.5→21.3 D-Bil(μM/L) 4.0→4.6→3.2→2.7→2.7→5.6→4.8→4.7 安全性有効性検討延長試験では脂肪肝、高ビリルビン血症が有害事象扱い。
	AU *	2[redacted]・男 新規例	肝機能検査値の異常の悪化	軽度	関連なし	12 g/日	第Ⅱ相延長試験から参加。12g投与開始1ヵ月後から持続。安全性有効性検討延長にて持続、未回復。第Ⅱ相延長試験のみ有害事象。 0 +1M +3M +6M +12M +24M +36M ALT(U/L)　55→102→68→66→61→54→65 AST(U/L)　30→43→35→33→36→28→31 γ-GTP(U/L)15→16→14→16→18→19→22
	AV *	4[redacted]・女	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	関連なし	12 g/日	第Ⅱ相試験（6/6 g群）投与開始1.4年後第Ⅱ相延長試験の12 g/日投与時に発現。2.1年後に回復。その後も12g /日投与を継続。第Ⅱ相延長試験のみ有害事象。 0　20w　+1M +3M +6M +12M +24M +36M

＊新薬承認情報提供時に置換

試験	ID	年齢 性別	有害事象名	重症度	因果関係	発現時投与量	備考・因果関係の判断理由
							γ-GTP(U/L)38→50→39→71→58→47→18→17
	AW*	2■・女 新規例	肝障害の可能性	軽度	関連の可能性あり	6 g/日	第Ⅱ相延長試験から参加。12 g/日投与開始2.8年後から持続。安全性有効性検討延長試験でも肝酵素上昇、肝機能異常の有害事象。 0 +1M +3M +6M +12M +24M +36M ALT(U/L) 20→21→20→25→24→33→63 AST(U/L) 19→23→20→22→27→25→45 γ-GTP(U/L) 16→16→16→14→23→24→44
安全性有効性検討延長試験第Ⅱ相延長試験からの継続	AT*	4■・女	脂肪肝	軽度	関連なし	6 g/日	第Ⅱ相試験投与開始3.4年後の第Ⅱ相延長試験の間に発現、安全性有効性検討延長試験でも持続。
			高ビリルビン血症	軽度	関連の可能性あり	6 g/日	第Ⅱ相試験投与開始4.4年後の安全性有効性検討延長試験の間に発現。5.0年後の試験終了時まで持続。 0 8w 16w 24w 96/ET Bil(μM/L) 21.3→29.4→33.8→20.4→24.4 D-Bil(μM/L) 4.7→4.4→5.7→5.3→5.3 第Ⅱ相延長試験で肝機能検査値上昇の有害事象。
	AX*	4■・男	脂肪肝	中等度	関連の可能性あり	6 g/日	第Ⅱ相試験投与開始4.3年後の安全性有効性検討延長試験の間に発現。5.2年後の試験終了時まで持続。
	AW*	2■・女	肝酵素上昇	軽度	関連なし	6 g/日	第Ⅱ相試験投与開始2.8年後の安全性有効性検討延長試験の間に発現、約2ヵ月で回復。
			肝機能異常	軽度	関連の可能性あり	6 g/日	第Ⅱ相試験投与開始3.2年後の安全性有効性検討延長試験の間に発現、約2ヵ月で回復。 0 8w 16w 24w 96/ET ALT(U/L) 63→32→31→55→28 AST(U/L) 45→25→22→36→24 γ-GTP(U/L) 44→21→21→29→23 第Ⅱ相延長試験でも「肝障害の可能性」の有害事象。
重症歩行障害対象試験	AY*	5■・女	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	関連なし	6 g/日	投与開始時より12週間で回復。47週まで投与して安全性有効性検討延長試験に移行。 0 12w 24w 36w 47w 69w(ET) γ-GTP(U/L) 90→34→51→43→40 (→57) 投与開始時が高値。安全性有効性検討延長試験では有害事象とされず。
	AZ*	2■・男	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	中等度	関連なし	6 g/日	投与開始時より発現し、27週間投与して終了。その間持続。 0 12w 27w (ET) γ-GTP(U/L)164→158→175
第Ⅲ相試験	BA*	3■・女	ALT上昇	軽度	関連ないらしい	6 g/日	投与開始8週後に発現。9週間で回復。 0 8w 12w 24w 32w 40w 48w ALT(U/L)24→42→22→24→24→23→20
	BB*	2■・女	ALT上昇	軽度	関連の可能性あり	6 g/日	投与開始16週後に発現。16週間で回復。 0 8w 12w 24w 32w 40w 48w ALT(U/L)27→30→35→36→32→29→24
	BC*	3■・男	肝機能検査値上昇	軽度	関連なし	プラセボ	投与開始32週後に発現。8週間で完解。安全性有効性検討延長試験では発現せず。 0 8w 12w 24w 32w 40w 48w ALT(U/L)38→42→39→41→50→43→40
	BD*	2■・男	ALT上昇	軽度	関連の可能性あり	プラセボ	投与開始34週後に発現し持続。安全性有効性検討延長試験でも有害事象扱い。 0 8w 12w 24w 34w 40w 48w

＊新薬承認情報提供時に置換

試験	ID	年齢 性別	有害事象名	重症度	因果関係	発現時投与量	備考・因果関係の判断理由
							ALT(U/L)36→45→40→40→78→50→48
	BE*	2■・男	ALT 上昇	中等度	関連の可能性あり	6 g/日	投与開始 48 週後に発現。安全性有効性検討延長試験に移行。 安全性有効性検討延長試験でも有害事象扱い。 0　8w 12w 24w 32w 40w 48w ALT(U/L)51→54→59→45→54→60→104
	BF*	2■・男	ALT 上昇	中等度 軽度	関連の可能性あり 関連の可能性あり	プラセボ	投与開始 40 週後に発現。8 週間持続し終了。 安全性有効性検討延長試験に移行。 安全性有効性検討延長試験でも有害事象扱い。 ALT(U/L)129（スクリーニング） 0　8w　12w　24w 32w　40w　48w →92→119→120→91→118→133→128
	BG*	2■・男	ALT 上昇	中等度 軽度	関連の可能性あり 関連の可能性あり	6 g/日	投与開始 40 週後に発現。8 週間持続し終了。 安全性有効性検討延長試験に移行。 ALT(U/L)134（スクリーニング） 0　8w　12w 24w 32w　40w　48w →110→70→86→61→107→155→115
安全性有効性検討延長試験	BD*	2■・男	ALT 上昇	軽度	関連の可能性あり	6 g/日	本試験投与開始 38 週後に発現。59 週まで投与し終了。有害事象は持続。 0　8w 16w 24w 48w 59w（ET） ALT(U/L)48→46→41→48→45→59 第Ⅲ相試験でも有害事象扱い。
	BE*	2■・男	ALT 上昇	中等度	関連なし	6 g/日	本試験投与開始時より発現。8 週で回復。 0　8w　16w 24w 36w（ET） ALT(U/L)104→42→42→57→43 第Ⅲ相試験でも有害事象扱い。
	BH*	2■・男	ALT 上昇	重度	多分関連あり	6 g/日	投与開始 7 週後に発現。3 日後に投与中止。中止後も持続。 0　7w　（14w　16w　24w） ALT(U/L)275→355　（→426→276→301） 第Ⅲ相試験（SA-ER 6 g/日投与例） ALT(U/L) 152（スクリーニング） 0　8w　16w　24w　32w　40w　48w →146→193→229→256→335→286→275
			AST 上昇	中等度	多分関連あり	6 g/日	投与開始 7 週後に発現。3 日後に投与中止。 0　7w　（14w　16w　24w） AST(U/L)100→141（→159→98→112）
	BI*	3■・男	ALT 上昇	中等度	関連ないらしい	6 g/日	延長試験開始 8 週後に発現。16 週で試験終了。回復傾向。 0　8w　16w（ET） ALT(U/L)109→165→122
	BF*	2■・男	ALT 上昇	軽度	関連の可能性あり	6 g/日	第Ⅲ相試験試験終了時より発現。回復傾向。 0　8w　16w（ET） ALT(U/L)119→133→121 第Ⅲ相試験（プラセボ投与例）でも有害事象扱い。

外国試験における腎機能検査異常を表 2.7.4.3-3 に、腎機能検査値異常例の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移を表 2.7.4.3-4 に示した。腎機能検査値には大きな問題はなかった。この中で重篤な有害事象が発現した症例（症例 ID：　AD*　、有害事象名：急性心筋梗塞）があったが、治験薬との因果関係は「関連ないらしい」と判定された。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.4.3-3 外国臨床試験で認められた腎機能検査値異常の一覧

試験	ID	年齢 性別	有害事象名	重症度	因果関係	発現時 投与量	備考・因果関係の判断理由
第Ⅱ相試験	BJ*	2[redacted]・男	尿蛋白	軽度	関連の可能性あり	3 g/日	12 週時のみ trace、18 週時には回復 下痢（中等度）の有害事象。他の有害事象は軽度。
第Ⅲ相試験	AD*	4[redacted]・男	高シュウ酸尿症	軽度	関連なし	6 g/日	24 週時に発現、32 週時に回復 前値　24w　32w　40w　48w データなし→僅か→陰性→陰性→陰性 急性心筋梗塞（重度）を 51 日目に発現。（関連ないらしい）経皮的冠動脈インターベンションにて回復し、翌日退院。詳細は 2.7.6.7.5.4 項参照。
安全性有効性検討延長試験	BK*	2[redacted]・男	蛋白尿	軽度	関連なし	6 g/日	0　8w　16w　24w　96/ET 1+ → 1+ →trace→ － → － 外国第Ⅱ相試験（プラセボ→6g）からの被験者。プラセボ投与中に尿蛋白（+）。 つま先近位指骨基部骨折（中等度、関連なし、未処置）

表 2.7.4.3-4 腎機能検査値異常例の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移

試験	ID	血清中アセノイラミン酸濃度（μg/mL）
第Ⅱ相試験	BJ*	第Ⅱ相試験 （投与量）0→ 6w→ 12w→ 18w→ 24w→ 32w→ 40w→ 48w （3/3g）0.169→0.420→0.327→0.221→0.284→0.276→0.224→0.417 第Ⅱ相延長試験（Part2（0～12m）、12g、Part3～（12m～36m、6g） → 0→ 1m→ 3m→ 6m→ 12m→ 24m→ 36m →0.346→0.314→0.419→0.612→0.549→0.345→0.417 安全性有効性検討延長試験 →8w→16w→24w→ET →0.49→0.57→0.34→0.51
第Ⅲ相試験	AD*	第Ⅲ相試験 （投与量）0→8w→16w→ 24w→ 32w →40w→48w （6g） 0.21→0.45→0.30→0.35→0.59→0.46→0.38 安全性有効性検討延長試験（6g） →8w →16w →24w → ET →0.47→0.46→0.16→0.15
安全性有効性検討延長試験	BK*	第Ⅱ相試験 （投与量）0→ 6w→ 12w→ 18w→ 24w→ 32w→ 40w→ 48w（0/6g） 0.154→0.193→0.198→0.182→0.180→0.244→0.314→0.228 第Ⅱ相延長試験（Part2～、12g） → 0→ 1m→ 3m→ 6m→ 12m→ 24m→ 36m →0.386→0.509→0.544→0.719→1.200→0.922→0.652 安全性有効性検討延長試験（6g） 未測定

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

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験において体重及びバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数及び体温）に臨床的に問題となる変動はなく、個々の症例においても、有害事象に該当する変動は認めなかった。

12 誘導心電図、診察（身体所見、神経学的検査）、自殺念慮及び関連行動（C-SSRS）においても、臨床的に問題となる変化はなく、関連する有害事象は認めなかった。

国内有効性確認試験では、表 2.7.4.4-1 示すようにプラセボ群の 1 例に下記の有害事象が報告された。

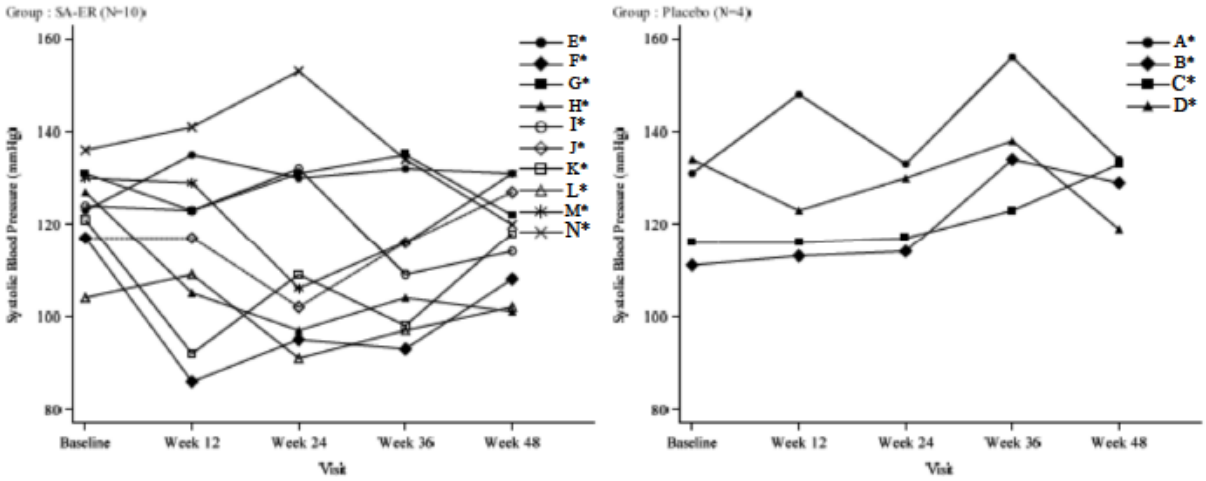
＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.4.4-1 国内臨床試験で認められた心電図の有害事象

患者番号	年齢・性別	有害事象名（PT）	重症度	因果関係	備考
B*	2[redacted]・女	心電図 ST 部分下降	軽度	関連なし	プラセボを 24 週間投与後発現。4 日後の検査で寛解。

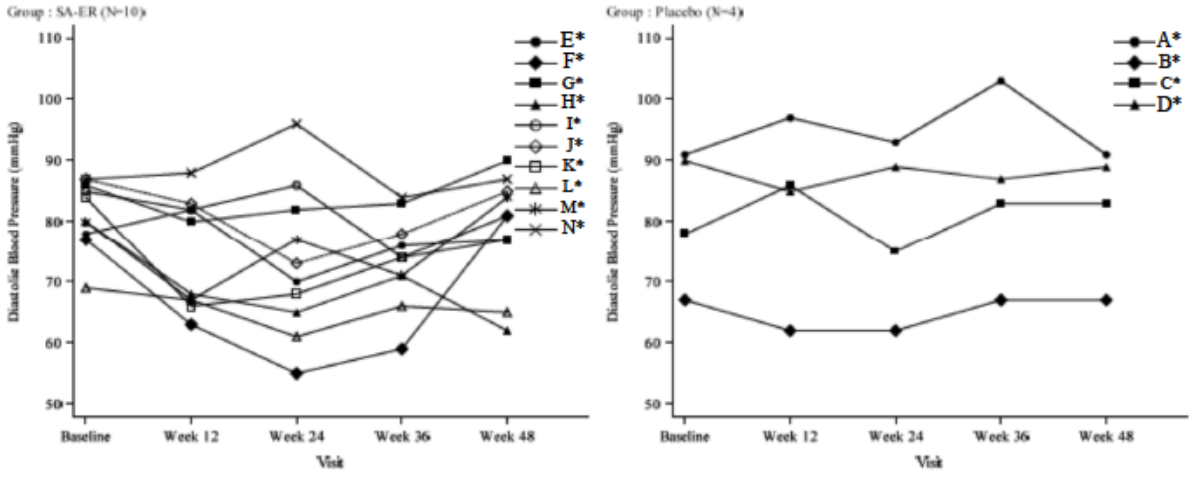
また、以下に有効性確認試験の被験者ごとのバイタルサイン及び体重の推移を示した。

収縮期血圧

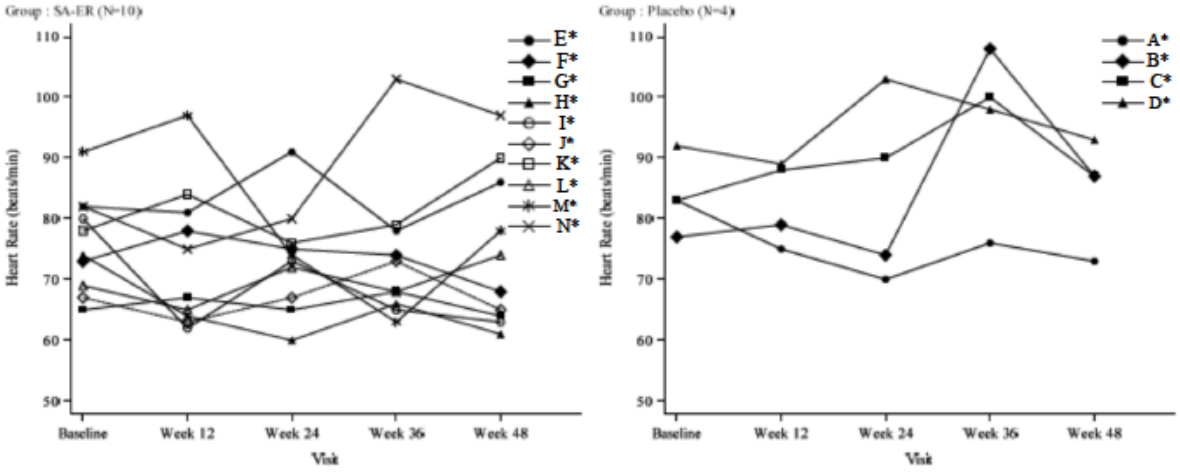


＊新薬承認情報提供時に置換

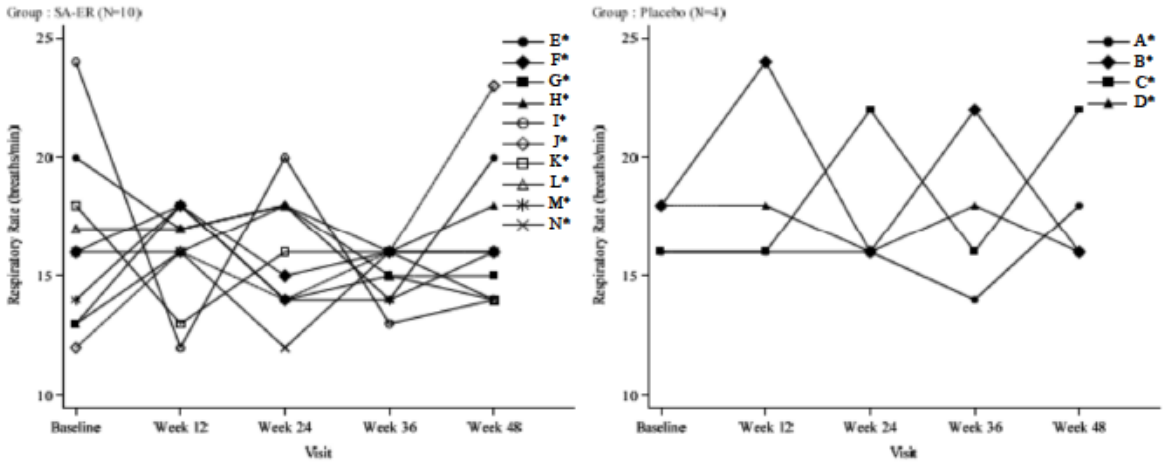
拡張期血圧



心拍数

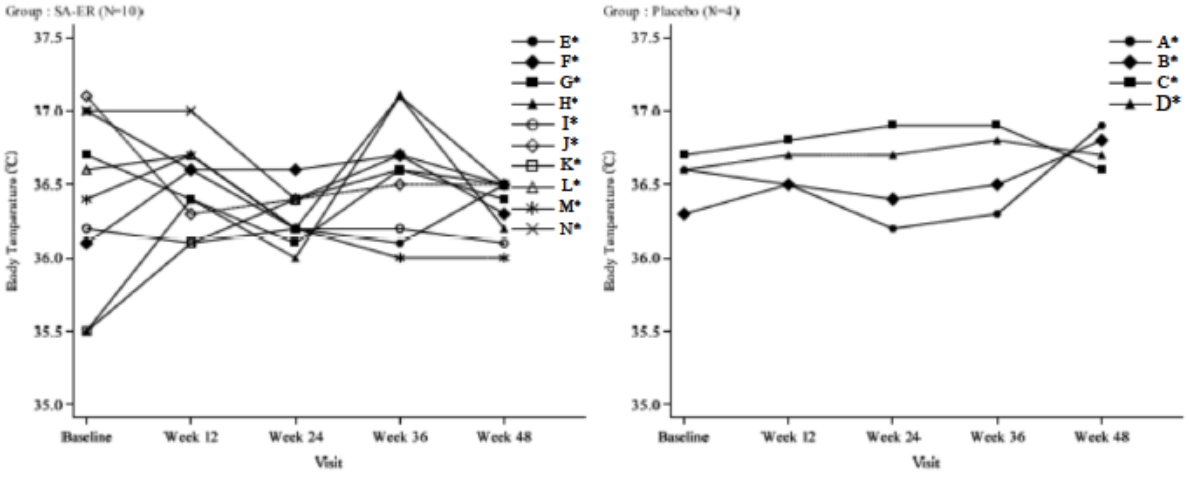


呼吸数

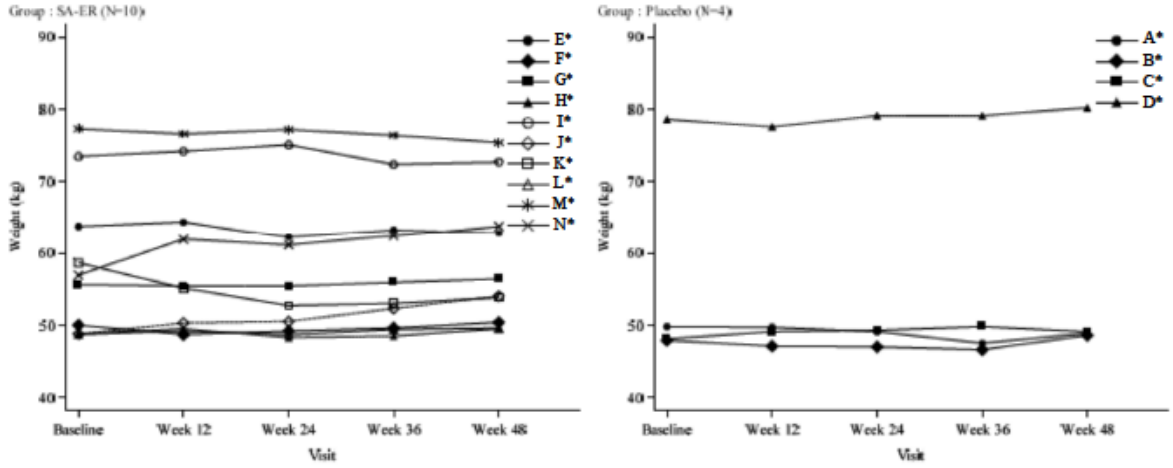


＊新薬承認情報提供時に置換

体温



体重



外国第Ⅱ相試験でバイタルサインにおいて明らかに意義のある異常、治療により生じた変化は認められなかった。身体所見、神経学的検査においては、疾患の進行に伴う脱力、歩行への影響、筋力低下等が観察されていた。なお、心電図は測定しなかった。

外国第Ⅱ相延長試験でバイタルサイン、体重において、有害事象は血圧上昇が 1 例、体重増加が 1 例認められたが、臨床的に意義のある所見はなかった（表 2.7.4.4-2）。心電図は測定しなかった。

表 2.7.4.4-2 外国臨床試験のバイタルサイン、体重の有害事象

患者番号	年齢・性別	有害事象名（PT）	重症度	因果関係	備考
BL*	3[redacted]・男	血圧上昇	中等度	関連の可能性あり	6 g/日投与時の延長試験 24 ヵ月に発現。以降持続。
BM*	3[redacted]・女	体重増加	軽度	関連あるかもしれない	12 g 投与開始 1 週後に発現。100 日で投与中止。中止 3 日後に回復。

外国第Ⅲ相試験で、臨床的に意義のあるバイタルサインの変化は認められなかった。SA-ER 群及びプラセボ群の両群について、拡張期血圧及び収縮期血圧の投与開始前から各時点の平均変化は±5 mmHg 未満であり、心拍数は±3 bpm 未満であった。平均体温（約 37℃）及び平均呼吸数（16～18 回/分）は、正常であった。身体所見及び神経学的検査においては、大部分の被験者が

＊新薬承認情報提供時に置換

基礎疾患の GNE ミオパチーによる筋骨格の異常所見、協調及び歩行、運動機能並びに反射の障害を投与開始前に有していた。試験を通して、これらの異常や障害は、両群とも明らかな変化は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

性別、年齢、体重などの人口統計学的因子の違いによる有害事象の発現状況を、2.7.4.2.1.1.4 に示した。

2.7.4.5.2 外因性要因

外国試験は多くが白人を対象としており、国内試験は日本人を対象としている。人種の違いによる有害事象の発現状況は、2.7.4.2.1.1.7 に示した。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

アセノイラミン酸は、in vitro 培養ヒト肝細胞で肝薬物代謝酵素 CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 のいずれの誘導作用及び in vitro ヒト肝ミクロソームで、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5 の阻害作用をほとんど示さなかった。また、本剤は、ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、P-糖蛋白及び BCRP の阻害作用はほとんどないこと並びに P-糖蛋白及び BCRP の基質とならないことが示唆された。ヒト OCT1 の阻害作用はほとんどないが、わずかに OCT1 輸送される可能性が示唆された。OCT1 に影響を及ぼす薬剤との併用による影響はほとんどないと推察している。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

以下に示すように国内第Ⅱ/Ⅲ相試験に参加した 1 例で参加直前に妊娠していたと考えられた例があった。本症例では妊娠 5 ヵ月目に子宮内胎児死亡が確認された。以下にその詳細を記載する。

被験者識別コード P*
女性、体重:5[redacted].7kg 身長:16[redacted].6cm、年齢 3[redacted]歳
治験薬の服用日数：13 日 (SA-ER 錠 6 g/日)
治験薬との因果関係：関連の可能性あり

＊新薬承認情報提供時に置換

経緯



治験責任医師の意見

治験薬投与開始112日後* 子宮内胎児の心拍を認めないことから、「重篤に準じる」と判断した。

治験薬投与開始116日後* 胎児摘出後、母体である被験者の体調は問題ないため「回復」として報告する。

治験薬投与開始201日後* 産婦人科医より情報を入手。治験薬服薬は当初の2週間のみで、また妊娠13週までは胎児発育良好であるため、関連性は低いと考えるが、因果関係は完全には否定できないと考える。

以上のように、治験責任医師は因果関係を完全に否定できなかった。一般に、胎児死亡の原因の特定は困難であることが多く、本件も15日間の治験薬の服用後、推定される妊娠日から約3ヵ月後の産婦人科医の診断では「発育良好」となっており、治験薬と有害事象との明らかな因果関係もなければ、他に原因も特定できていない。「胎児の首に臍帯が比較的しっかり絡んでいた」と主治医から被験者にコメントがあったとのこと、またバランスが悪くなったため転倒することが多くなったとあるが、後に治験責任医師が直接主治医（産婦人科医）に確認したところ、臍帯巻絡も本人の転倒も、完全に影響が無いとは言い切れないが胎児死亡の原因では無い可能性が高いと考えているとのことであった。

以上の治験責任医師の意見とアセノイラミン酸のラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験（ICH study-1,2,3）では、生殖・発生毒性は認められていないことより、申請者も治験責任医師と同様に治験薬との因果関係は低いと考えた。また胎児死亡の原因は分からないことも多い[2)]が、シアル酸合成酵素のノックアウトマウスは胎児致死性であり、シアル酸は発生段階で不可欠な物質であることから[3)]、発生への治験薬投与の影響を完全に否定するのは困難と思われるので、添付文書に反映させる予定である。

また、外国第Ⅲ相試験にて妊娠したが、被験者本人の希望により中絶して治験薬を継続投与した症例があった。

＊新薬承認情報提供時に置換

有害事象名：「妊娠時の母体の曝露」及び「流産」
被験者識別コード：　BN*
女性、体重:5[redacted].4 kg 身長:不明、年齢 2[redacted]歳
中絶までの治験薬の服用日数：293 日（6 g/日の実薬かプラセボ）
治験薬との因果関係：関連なし

「妊娠時の母体の曝露」及び「流産」として報告された。本例は中絶日のみ治験薬を減量したが盲検下で治験薬の投与が続いた。また、実際は中絶しているが MedDRA における基本語の「流産」を使用した。過去に 3 回出産を経験し、治験開始年に GNE ミオパチーの診断を受けていた。事象発現前の最終月経は投与開始 235 日目、中絶術前に診察、臨床検査などを実施し、293 日目に中絶術を合併症なく終え、翌々日に主訴なく臨床的に健康な状態で退院した。術後に経口シプロフロキサシンの投与を 5 日間受けた。

2.7.4.5.5 過量投与

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

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤の国内外での臨床試験及び調査した範囲でシアル酸の薬物乱用に関わる情報はないが、アセノイラミン酸はタンパク質、脂質への結合体も遊離体も生理的に存在するものであり、薬物乱用や依存性に関連する可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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

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

本剤の精神機能への影響として国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験、外国第Ⅲ相試験にてコロンビア自殺重症度評価尺度を評価し、自殺念慮や自殺行動を惹起することがないこと、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、外国第Ⅱ相試験、外国第Ⅲ相試験の神経筋疾患患者の QOL アンケート（INQoL）において、患者の QOL 評価に悪影響を与えないことを確認した。また、精神障害（不安、うつ病、不眠症等）に分類される有害事象は発生しているが、プラセボにおいても発生して

＊新薬承認情報提供時に置換

おり、重症度は軽度又は中等度であった。また、神経系障害（頭痛、浮動性のめまい、錯感覚、感覚鈍麻、異常感覚等）に分類される有害事象が発生しているが、プラセボにおいても発生しており、重症度は軽度又は中等度であった。以上より、精神、神経機能への障害はない、あるいは忍容し得る程度と考えられる。

また、GNE ミオパチーでは四肢の筋力が低下するため、疾患の進行に伴い自動車運転及び機械操作が次第にできなくなってくるが、本剤が奏功すれば自動車運転及び機械操作ができなくなるまでの期間を延長することが期待される。

以上のように、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神、神経機能への影響の可能性は低いと考えるが、筋力の低下に伴う対応能力の低下が予想されるので、患者が自動車運転及び機械操作が可能な場合には十分に留意して行う必要があると考える。

2.7.4.6 市販後データ

いまだ販売されている国はなく、市販後データはない。

2.7.4.7 参考文献

1) Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, Currier GW, Melvin GA, Greenhill L, Shen S, Mann JJ. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. Am J Psychiatry. 2011 Dec;168(12):1266-77.

2) Hoyert DL, Gregory EC. Cause of Fetal Death: Data From the Fetal Death Report, 2014. Natl Vital Stat Rep. 2016 Oct;65(7):1-25.

3) Schwarzkopf M, Knobeloch KP, Rohde E, Hinderlich S, Wiechens N, Lucka L, Horak I, Reutter W, Horstkorte R. Sialylation is essential for early development in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Apr 16;99(8):5267-70. Epub 2002 Apr 2.

目次

2.7.5 参考文献 2

2.7.5 参考文献

項番号	タイトル	報告書／文献	資料番号
2.7.2	Phase I Clinical Trial Results of Aceneuramic Acid for GNE Myopathy in Japan.	Translational Medicine Communications 2018; 3(7).	5.4.2-1
	Reduction of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase activity and sialylation in distal myopathy with rimmed vacuoles.	J Biol Chem. 2004 Mar 19;279(12):11402-7.	5.4.2-2
	Evidence for efficient uptake and incorporation of sialic acid by eukaryotic cells.	Eur J Biochem. 2001 Aug;268(16):4553-61.	5.4.2-3
	Dynamometry testing in spinal cord injury.	J Rehabil Res Dev. 2007;44(1):123-36.	5.4.2-4
	Reference values for extremity muscle strength obtained by hand-held dynamometry from adults aged 20 to 79 years.	Arch Phys Med Rehabil 1997;78:26-32.	5.4.2-5
	Muscular weakness assessment: use of normal isometric strength data.	Arch Phys Med Rehabil 1996; 77:1251-1255.	5.4.2-6
	Distal myopathy with rimmed vacuole formation: A follow-up study.	Brain 1989 Feb;112 (Pt 1):65-83.	5.4.2-7
	ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.	Am J Respir Crit Care Med. Jul 1 2002 ;166(1):111-117.	5.4.2-8
	Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years.	J Cardiopulm Rehabil 2001;21(2):87-93.	5.4.2-9
	Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants.	Age and Ageing 1997;26:15-19.	5.4.2-10
	Two simple, reliable and valid tests of proximal muscle function and their application to the management of idiopathic inflammatory myositis.	Rheumatology 2006;45:874-879.	5.4.2-11
	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.	5.4.2-12
	Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population.	Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:179-87.	5.4.2-13
	Construction and validation of a quality of life questionnaire for neuromuscular disease (INQoL).	Neurology. 2007 Mar 27;68(13):1051-7.	5.4.2-14
	Development and validation of a muscular dystrophy-specific functional rating scale.	Clinical Rehabilitation 2006;20:804-817.	5.4.2-15
2.7.3	Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan.	Orphanet J Rare Dis. 2014 Oct 11;9:150.	5.4.3-1
	Muscular weakness assessment: use of normal isometric strength data.	Arch Phys Med Rehabil. 1996 Dec;77(12):1251-5.	5.4.3-2
	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.	5.4.3-3
	Maximal isometric muscle strength: normative values and gender-specific relation to age.	Clin Rheumatol. 2000;19(2):105-13.	5.4.3-4
	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.	5.4.3-5

項番号	タイトル	報告書／文献	資料番号
	ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing.	Am J Respir Crit Care Med. 2002 Aug 15;166(4):518-624.	5.4.3-6
	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.	5.4.3-7
	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.	5.4.3-8
2.7.4	The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults.	Am J Psychiatry. 2011 Dec;168(12):1266-77.	5.4.4-1
	Cause of Fetal Death: Data From the Fetal Death Report, 2014.	Natl Vital Stat Rep. 2016 Oct;65(7):1-25.	5.4.4-2
	Sialylation is essential for early development in mice.	Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Apr 16;99(8):5267-70.	5.4.4-3

目次

略語・略号一覧 6
2.7.6 個々の試験のまとめ 9
2.7.6.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 12
2.7.6.1.1 試験方法 12
2.7.6.1.2 試験成績 16
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳 16
2.7.6.1.2.2 被験者背景 16
2.7.6.1.2.3 有効性 17
2.7.6.1.2.3.1 主要評価項目：最終評価時点の上肢筋力合計点数の変化量 17
2.7.6.1.2.3.2 副次評価項目 19
2.7.6.1.2.3.3 三次評価項目 21
2.7.6.1.2.3.4 安全性 28
2.7.6.1.3 考察及び結論 31
2.7.6.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験 33
2.7.6.2.1 試験方法 33
2.7.6.2.2 試験成績 38
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳 38
2.7.6.2.2.2 被験者背景 39
2.7.6.2.2.3 有効性 39
2.7.6.2.2.3.1 主要評価項目 39
2.7.6.2.2.3.2 副次評価項目 41
2.7.6.2.2.3.3 三次評価項目 44
2.7.6.2.2.4 安全性 47
2.7.6.2.3 考察及び結論 50
2.7.6.3 国内有効性確認試験 52
2.7.6.3.1 試験方法 52
2.7.6.3.2 試験成績 56
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳 56
2.7.6.3.2.2 被験者背景 56
2.7.6.3.2.3 有効性 58
2.7.6.3.2.3.1 主要評価項目 58
2.7.6.3.2.3.2 副次評価項目 59
2.7.6.3.2.4 血清中アセノイラミン酸濃度 67
2.7.6.3.2.5 安全性 68
2.7.6.3.3 考察及び結論 71
2.7.6.3.4 付録 73
2.7.6.4 外国第Ⅱ相試験 88
2.7.6.4.1 試験方法 88
2.7.6.4.2 試験成績 94
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳 94
2.7.6.4.2.2 被験者背景 94

2.7.6.4.2.3 有効性 98
2.7.6.4.2.3.1 上肢筋力 98
2.7.6.4.2.3.2 下肢筋力 100
2.7.6.4.2.3.3 GNEM 機能活動尺度 (GNEM-FAS)、封入体ミオパチー機能評価尺度(IBMFRS)、神経筋疾患被験者の QOL アンケート(INQoL) 102
2.7.6.4.2.3.4 歩行関連試験 104
2.7.6.4.2.3.5 負荷上腕挙げ試験、坐位立位変換試験、階段昇り試験 105
2.7.6.4.2.4 安全性 106
2.7.6.4.2.5 薬物動態/薬力学 110
2.7.6.4.3 結論 114
2.7.6.5 外国第Ⅱ相延長試験 116
2.7.6.5.1 試験方法 116
2.7.6.5.2 試験成績 121
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳 121
2.7.6.5.2.2 被験者背景 121
2.7.6.5.2.3 有効性 122
2.7.6.5.2.3.1 上下肢筋力 122
2.7.6.5.2.3.2 動作の評価 128
2.7.6.5.2.3.3 被験者報告アウトカム 129
2.7.6.5.2.3.4 薬物濃度及びバイオマーカー 129
2.7.6.5.2.4 安全性 131
2.7.6.5.2.4.1 治験薬への曝露期間 131
2.7.6.5.2.4.2 治験薬の服用率 132
2.7.6.5.2.4.3 有害事象 132
2.7.6.5.2.4.4 臨床検査 137
2.7.6.5.2.4.5 安全性に関わるバイタルサイン、身体所見及びその他の所見 138
2.7.6.5.2.4.6 定期的病歴 139
2.7.6.5.2.4.7 妊娠検査 139
2.7.6.5.2.4.8 併用薬 139
2.7.6.5.3 考察及び結論 139
2.7.6.5.3.1 考察 140
2.7.6.5.3.2 結論 141
2.7.6.6 外国重症歩行障害対象試験 142
2.7.6.6.1 試験方法 142
2.7.6.6.2 試験成績 145
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳 145
2.7.6.6.2.2 被験者背景 146
2.7.6.6.2.3 有効性 146
2.7.6.6.2.4 安全性 146
2.7.6.6.2.4.1 曝露量 146
2.7.6.6.2.4.2 有害事象 146
2.7.6.6.2.4.3 重篤有害事象の要約 147
2.7.6.6.2.4.4 併用薬 148

2.7.6.6.2.4.5 臨床検査 148
2.7.6.6.2.4.6 バイタルサイン 148
2.7.6.6.2.4.7 身体所見及び神経学的検査所見 148
2.7.6.6.2.4.8 自殺念慮及び自殺行動の評価 148
2.7.6.6.3 結論 149
2.7.6.7 外国第Ⅲ相試験 150
2.7.6.7.1 試験方法 150
2.7.6.7.2 試験成績 154
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳 154
2.7.6.7.2.2 試験計画からの逸脱 155
2.7.6.7.2.3 データ解析対象 156
2.7.6.7.2.4 人口統計及びその他の投与開始前特性 156
2.7.6.7.2.4.1 投与開始前の人口統計 156
2.7.6.7.2.4.2 投与開始前の被験者の特性 157
2.7.6.7.2.4.3 投与開始前の GNEM 機能活動尺度点数 158
2.7.6.7.3 有効性 158
2.7.6.7.3.1 主要評価項目及び主要な副次評価項目の要約 158
2.7.6.7.3.2 筋力計で測定した筋力 159
2.7.6.7.3.2.1 上肢筋力 159
2.7.6.7.3.2.2 上肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率（三次評価項目） 160
2.7.6.7.3.2.3 上肢筋力合計点数を構成する個々の筋肉群の筋力及びその予想標準値に対する百分率（三次評価項目） 161
2.7.6.7.3.2.4 下肢筋力（主要副次評価項目） 161
2.7.6.7.3.2.5 下肢筋力合計点数の予想標準値に対する百分率（三次評価項目） 162
2.7.6.7.3.2.6 膝伸筋の筋力（主要副次評価項目） 162
2.7.6.7.3.2.7 膝伸筋の筋力の予想標準値に対する百分率（三次評価項目） 162
2.7.6.7.3.2.8 下肢筋力合計点数を構成する個々の筋肉群の筋力及びその予想標準値に対する百分率 163
2.7.6.7.3.3 被験者報告アウトカム 163
2.7.6.7.3.3.1 身体機能 163
2.7.6.7.3.3.2 INQoL 164
2.7.6.7.3.3.3 臨床全般印象度（CGI） 164
2.7.6.7.3.4 動作評価 165
2.7.6.7.3.4.1 上肢（負荷上腕挙げ試験） 165
2.7.6.7.3.4.2 下肢（坐位立位変換試験及び 6 分間歩行試験） 165
2.7.6.7.3.5 筋肉損傷のマーカー 165
2.7.6.7.4 薬物動態 165
2.7.6.7.4.1 血清中遊離アセノイラミン酸濃度 165
2.7.6.7.4.2 尿中アセノイラミン酸濃度 166
2.7.6.7.5 安全性 166
2.7.6.7.5.1 曝露の程度 166
2.7.6.7.5.2 全有害事象 166
2.7.6.7.5.2.1 多く認められた有害事象 167

2.7.6.7.5.2.2 治験薬との関連性があった全有害事象 168
2.7.6.7.5.2.3 重症度別の全有害事象 168
2.7.6.7.5.3 有害事象による治験薬の中止又は試験中止 168
2.7.6.7.5.4 重篤有害事象 169
2.7.6.7.5.5 死亡 169
2.7.6.7.5.6 注目した有害事象 169
2.7.6.7.5.6.1 胃腸障害 169
2.7.6.7.5.6.2 肝機能関連臨床検査 170
2.7.6.7.5.7 臨床検査 170
2.7.6.7.5.7.1 血液学的検査 170
2.7.6.7.5.7.2 血液生化学的検査 170
2.7.6.7.5.7.3 尿検査 171
2.7.6.7.5.8 バイタルサイン、身体所見及びその他の所見 171
2.7.6.7.5.8.1 バイタルサイン 171
2.7.6.7.5.8.2 身体所見 171
2.7.6.7.5.8.3 自殺念慮と行動 171
2.7.6.7.5.8.4 妊娠検査 172
2.7.6.7.5.9 併用薬 172
2.7.6.7.5.10 尿中 ManNAc 濃度 172
2.7.6.7.6 考察及び結論 172
2.7.6.7.6.1 考察 172
2.7.6.7.6.2 結論 173
2.7.6.8 外国安全性有効性検討延長試験 174
2.7.6.8.1 試験方法 174
2.7.6.8.2 試験成績 178
2.7.6.8.2.1 被験者の内訳 178
2.7.6.8.2.2 試験計画からの逸脱 178
2.7.6.8.2.3 被験者背景 179
2.7.6.8.2.4 外国第Ⅲ相試験からの被験者の上下肢筋力合計点数の推移 179
2.7.6.8.2.5 安全性 180
2.7.6.8.2.5.1 曝露量 180
2.7.6.8.2.5.2 有害事象 181
2.7.6.8.2.5.3 重篤有害事象の要約 182
2.7.6.8.2.5.4 併用薬 184
2.7.6.8.2.5.5 臨床検査、バイタルサイン、診察 184
2.7.6.8.2.5.6 自殺念慮と自殺行動 184
2.7.6.8.3 結論 185
2.7.6.9 外国被験者登録及び自然経過観察試験 186
2.7.6.9.1 試験方法 186
2.7.6.9.2 試験成績 190
2.7.6.9.2.1 人口統計学的特性及び GNE ミオパチーの病歴の概観 190
2.7.6.9.2.2 併用薬及び併用療法 194
2.7.6.9.2.3 開始前の上下肢筋力 194

2.7.6.9.2.4 血清中遊離シアル酸濃度 195
2.7.6.9.2.5 クレアチンキナーゼ濃度 195
2.7.6.9.2.6 上肢筋力 195
2.7.6.9.2.7 下肢筋力 199
2.7.6.9.2.8 GNE ミオパチー機能活動尺度..... 202
2.7.6.9.2.9 安全性 204
2.7.6.9.3 結論 204

略語・略号一覧

略語･略号	内容
0/3 g/day、0/3 g/日、0/3	プラセボ 24 週投与後 3 g/日 24 週投与（外国第Ⅱ相試験）
0/6 g/day、0/6 g/日、0/6	プラセボ 24 週投与後 6 g/日 24 週投与（外国第Ⅱ相試験）
2MWT	2 分間歩行試験（2 Minute Walk Test）
3/3 g/day、3/3 g/日、3/3	3 g/日 48 週投与（外国第Ⅱ相試験）
6/6 g/day、6/6 g/日、6/6	6 g/日 48 週投与（外国第Ⅱ相試験）
6MWT	6 分間歩行試験（6 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）
ALT	アラニンアミノ基転移酵素（alanine aminotransferase）
ANCOVA	共分散分析（analysis of covariance）
AST	アスパラギン酸アミノ基転移酵素(aspartate aminotransferase)
ATC	解剖治療化学分類法（Anatomical Therapeutic Chemical Classification System）
ATS	米国胸部疾患学会（The American Thoracic Society）
BUN	血中尿素窒素（blood urea nitrogen）
CFR	連邦規則集(Code of Federal Regulation)
CGS	快適な歩行速度（comfortable gait speed）
CK	クレアチンキナーゼ（creatine kinase）
CRF	症例報告書（case report form）
CSR	治験総括報告書（Clinical Study Report）
CTCAE	有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DMC	データモニタリング委員会（Data Monitoring Committee）
DMRV	縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（Distal myopathy with rimmed vacuoles）
DSMB	データ安全性モニタリング委員会（Data Safety MonitoringBoard）
eCRF	電子的症例報告書（electric case report form）
EDC	電子的データ収集（electronic data capture）
EIM	Electrical Impedance Myography
ELISA	酵素結合免疫吸着法（Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay）
FAS	最大の解析集団（Full Analysis Set）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）
GEE	一般化推定方程式（generalized estimating equation）
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	グルコサミン（UDP-*N*-アセチル）-2-エピメラーゼ（glucosamine (UDP-*N*-acetyl)-2-epimerase）
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	グルコサミン（UDP-*N*-アセチル）-2-エピメラーゼ ミオパチー（GNE ミオパチー）（glucosamine (UDP-*N*-acetyl)-2-epimerase myopathy）
GNEM-FAS	GNE ミオパチー機能活動尺度（GNEM Functional Activities Scale）
HHD	筋力計（Hand held dynamometer）
HIBM	遺伝性封入体ミオパチー（hereditary inclusion body myopathy）
hIBM	遺伝性封入体ミオパチー（hereditary inclusion body

略語・略号	内容
	myopathy)
IBMFRS	封入体ミオパチー機能評価尺度（Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale)
ICF	同意説明文書（informed consent form)
ICH	ヒト用医薬品の認可に必要な技術要件の調和に関する国際会議（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
IEC	独立倫理委員会（Independent Ethics Committee)
INQoL	神経筋疾患被験者のQOLアンケート（The Individualized Neuromuscular Quality of Life)
IRB	治験審査委員会（Institutional Review Board)
ITT	治療を意図した(intention-to-treat)
IUS	子宮内避妊システム（intrauterine system)
IVIG	静注免疫グロブリン製剤（intravenous immune globulin)
LDH	乳酸脱水素酵素（lactate dehydrogenase)
LE	下肢(lower extremity)
LEC	下肢筋力合計点数(lower extremity composite score)
LOCF	時系列データの欠測に最直前のデータを補完すること（Last Observation Carried Forward)
LS	最小二乗法（least square)
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)
MGS	最高歩行速度（maximum gait speed)
MRI	核磁気共鳴画像法（Magnetic resonance imaging)
MVIC	最大随意等尺性収縮（Maximal Voluntary Isometric Contraction)
NCAM	神経細胞接着分子（Neural cell adhesion molecule)
PD	薬力学（pharmacodynamics)
PK	薬物動態（pharmacokinetics)
PPS	治験実施計画書に適合した解析集団（Per Protocol Set)
PT	基本語（preferred term)
QID	1日4回（quater in die)
RBC	赤血球数（red blood cell)
SA	シアル酸（sialic acid)
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
SAP	統計解析計画書（Statistics Analysis Plan)
SOC	器官別大分類（system organ class)
SP	安全性解析対象集団（safety population)
TEAE	治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event)
UE	上肢筋力（upper extremity)
UEC	上肢筋力合計点数（upper extremity composite score)
合体した治療群	外国第Ⅱ相試験においてプラセボ24週投与後3 g/日24週投与例と3 g/日48週投与例を合わせた群及びプラセボ24週投与後6

略語・略号	内容
	g/日 24 週投与例と 6 g/日 48 週投与例を合わせた群
クロスオーバー例	外国第Ⅱ相試験（UX001-CL201）を終了し、外国第Ⅱ相延長試験（UX001-CL202）に移行した被験者。終了した被験者全員が移行した。
新規登録例	外国第Ⅱ相延長試験（UX001-CL202）に新たに参加したシアル酸又は ManNAc による治療歴のない 13 例の被験者。
本薬	アセノイラミン酸（aceneuramic acid）、*N*-アセチルノイラミン酸（*N*-acetylneuraminic acid）
本剤	SA-ER 錠、シアル酸徐放錠、アセノイラミン酸徐放錠、*N*-アセチルノイラミン酸徐放錠

2.7.6 個々の試験のまとめ

次頁以降に GNE ミオパチー被験者を対象にした本剤の臨床試験を一覧表に纏めた。

臨床試験一覧表

試験の種類	試験区分 治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的（簡略記載）	試験デザイン及び対照の種類	治験薬投与方法	被験者数	投与期間	報告書の種類 試験完了の状況
有効性・安全性	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 シアル酸-3	5.3.5.1-1	有効性、安全性をプラセボ対照二重盲検試験により検討する。	多施設共同プラセボ対照、二重盲検試験	SA-ER 500 mg プラセボ 6 g/日分 3 経口	20（実薬 16、プラセボ 4）	48 週	治験総括報告書
有効性・安全性	国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験 シアル酸-4	5.3.5.2-1	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を終了した被験者を対象にさらにオープン試験にて長期投与の安全性及び有効性を評価する。	多施設共同、オープン試験	SA-ER 500 mg 6 g/日分 3 経口	19	72 週	治験総括報告書
有効性・安全性	有効性確認試験 NPC-09-1	5.3.5.1-2	有効性、安全性をプラセボ対照二重盲検比較試験により検討する。	多施設共同プラセボ対照、二重盲検試験	SA-ER 500 mg プラセボ 6 g/日分 3 経口	14（実薬 10、プラセボ 4）	48 週	治験総括報告書
有効性・安全性	NPC-09 の統合解析	5.3.5.3-1	有効性対象（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、有効性確認試験）及び安全性対象（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験、有効性確認試験）により、有効性及び安全性を検討する。	多施設共同プラセボ対照、二重盲検及び非盲検試験	SA-ER 500 mg プラセボ 6 g/日分 3 経口	34	48 週＋72 週	解析報告書
有効性・安全性	外国第Ⅱ相試験 UX001-CL201	5.3.5.1-3 参	・ 筋力計により測定された筋力により治療効果を評価する。 ・ 一連の身体機能測定による動作、筋力、機能により治療効果を評価する。 ・ 被験者からの報告による機能障害及び QOL により治療効果を評価する。	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	SA-ER 6 g/日 プラセボ、分 3 経口	47	48 週	試験報告書
有効性・安全性	外国第Ⅱ相延長試験 UX001-CL202	5.3.5.2-2 参	・ 筋力計で測定した筋力により長期投与の効果を評価する。 ・ 動作、筋力及び機能について、一連の身体機能測定により長期投与の効果を評価する。 ・ 機能障害について、問診に基づくアンケートを使用して長期投与の効果を評価する。	多施設、非盲検試験	SA-ER 6 g/日分 3 経口 →SA-ER 6 g/日＋SA-IR 6 g/日 分 4 又は分 3 →SA-ER 6 又は 12 g/日分 3 又は分 4	59	約 3 年 6 ヵ月	簡略試験報告書
安全性・有効性	外国重症歩行障害対象試験 UX001-CL203	5.3.5.2-3 参	・ 主要目的：重症歩行障害の被験者における安全性を評価する ・ 副次目的：重症歩行障害の被験者における有効性を評価する ・ 探索的目的：重症歩行障害の被験者における健康関連 QOL（HRQOL）、被験者報告	多施設、非盲検試験	SA-ER 6 g/日 分 3 経口	42	48 週	試験報告書 開発中止により途中中止

試験の種類	試験区分 治験実施計画書番号	試験報告書の添付場所	試験の目的（簡略記載）	試験デザイン及び対照の種類	治験薬投与方法	被験者数	投与期間	報告書の種類 試験完了の状況
			アウトカム（PRO）、シアリル化のバイオマーカーへの影響を評価する					
有効性・安全性	外国第Ⅲ相試験 UX001-CL301	5.3.5.1-4参	主要目的： ・ 筋力計により測定した上肢筋力合計点数（UEC点数）より有効性を評価する。	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	SA-ER 6g/日 プラセボ、分3経口	89	48週	試験報告書
安全性・有効性	外国安全性有効性検討延長試験 UX001-CL302	5.3.5.2-4参	長期投与の安全性及び有効性を評価する。	多施設共同、非盲検試験	SA-ER 6g/日分3経口	143	24ヵ月	試験報告書 開発中止により途中中止
該当せず	外国被験者登録及び自然経過観察試験 UX001-CL401	5.3.5.4-3参	オンラインによる被験者登録により疾患の発見を促進し、診断に供し、被験者や医師に情報を提供する。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、被験者報告アウトカムにより把握し、評価法を見出す。	被験者登録：オンライン（未報告） 自然経過観察試験：非投与	非投与	自然経過観察：101	観察期間：最長4年	試験報告書 開発中止により途中中止

2.7.6.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

（添付資料 5.3.5.1-1）

2.7.6.1.1 試験方法

本試験は東北大学病院神経内科 青木正志教授を治験調整医師とする医師主導治験として実施した。試験方法の骨子を表 2.7.6.1.1-1 に示した。

表 2.7.6.1.1-1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（臨床試験登録 UMIN000020683）の試験方法

治験の標題	GNE ミオパチー被験者を対象とした NPC-09（アセノイラミン酸）の第Ⅱ/Ⅲ相試験
治験実施 計画書番号	シアル酸-3
治験の目的	GNE ミオパチー被験者を対象として、アセノイラミン酸徐放[以下、「SA-ER」]錠 1 日 6 g 48 週間投与の有効性、安全性をプラセボ対照二重盲検試験により検討する。
治験デザイン	多施設共同プラセボ対照二重盲検試験
対象	GNE ミオパチー（縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー[以下、「DMRV」]、遺伝性封入体ミオパチー[以下、「hIBM」]、埜中病）
選択基準	スクリーニング時の評価・検査により、以下の選択基準をすべて満たす被験者を対象とする。 ① 同意取得時に 20 歳以上 50 歳以下。性別は問わない。 ② この試験の内容の説明を受けた後、試験に関係する手順を実施する前に進んで文書による同意をした者。 ③ 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）[以下、「GNE/MNK」]酵素の遺伝子変異が確認されており、文書による GNE ミオパチー（DMRV、hIBM、埜中病）の診断がある者。遺伝子変異型は確認しない。 ④ スクリーニング時の筋力計による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）。 ⑤ スクリーニング時に 6 分間歩行試験（以下、「6MWT」）で 200 m 以上歩行できる被験者は、杖、クラッチ、歩行器、車椅子、スクーターなどの補助具を使用せずにできること（短下肢装具[以下、「AFO」]は使用可）。 ⑥ 試験の処置を進んで受けることができる者。 ⑦ 両側の卵管卵巣摘出術を受けていない生殖活動による妊娠可能な者あるいはそのパートナーがそうである場合は、同意書に署名後治験薬最終投与後 3 ヵ月まで施設の医師が決めた有効な避妊をすることに同意すること（すなわち、経口ホルモン避妊薬、パッチホルモン避妊薬、避妊リング、子宮内デバイス、物理的二重障壁法、外科的な子宮摘出、精管切除、卵管結紮、真の禁欲など）。 ⑧ 妊娠可能な女性ではスクリーニングにおいて妊娠検査を受け、また試験中も進んで追加の妊娠検査を受ける者。閉経後少なくとも 2 年以上経過している者、卵管結紮からスクリーニングまでに 1 年以上経過している者、子宮全摘術あるいは両側の卵管卵巣摘出術を施行している者など、妊娠の可能性のないと考えられる女性。
除外基準	次のいずれかの除外規定に該当する被験者は試験から除外する。

	① *N*-アセチル-D-マンノサミン（以下、「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。 ② 過去に先の臨床試験において 30 日以上の SA-ER 及び／又はアセノイラミン酸即放（以下、「SA-IR」）治療歴がある者。 ③ 治験薬（アセノイラミン酸又は賦形剤）に対して過敏症があり、有害事象のリスクが増加すると治験責任（分担）医師が判断する者。 ④ スクリーニング検査において、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。あるいはスクリーニング時血清クレアチニン値が基準値の 2 倍を超えた者。 ⑤ スクリーニング時に妊娠中又は授乳中の者。あるいは試験中に妊娠の予定がある者（自身又はパートナーが）。 ⑥ 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。 ⑦ 直ちに外科的介入又は他の治療が必要であったり、試験に安全に参加することができないほど状態が悪いと治験責任（分担）医師が判断する者。 ⑧ 合併症、自殺念慮あるいは他の症状のために、治療コンプライアンスが悪くなる、試験が完了できない、試験参加に支障がある、安全に影響するなどのリスクが高いと治験責任（分担）医師が考える者。 ⑨ スクリーニング前 16 週以内に 400 mL 以上の献血をした者。 ⑩ アルコール依存と判断された者又は薬物依存のある者。 ⑪ その他、治験責任（分担）医師が不適格と判断した者。
治験薬	被験薬：SA-ER 錠は 1 錠中にアセノイラミン酸 500 mg を含有する総重量 1,200 mg/錠の白色にコーティングされた徐放製剤である。 対照薬：SA-ER 錠と色、外観、大きさが同じフィルムコーティングされたプラセボ錠である。 なお、SA-ER 群とプラセボ群の比が 4:1 となるよう無作為に割り付ける。	
投与方法及び投与量	SA-ER 錠 4 錠又はそのプラセボ錠 4 錠を 1 日 3 回食後（軽食含む）に経口投与する。投与間隔は約 8 時間が望ましい。	
投与期間	48 週間	
治験期間	同意取得時から後観察期間終了時(投与終了後 4 週)まで、ただし延長試験に移行する場合は原則として後観察期間を設定しない。	
併用禁止薬	スクリーニング前 60 日から、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の摂取は不可とする。	
有効性評価	主要評価項目	・上肢筋力合計点数の投与開始前から最終評価時点の変化量
	副次評価項目	以下の項目の投与開始前から最終評価時点の変化量 ・GNE ミオパチー機能活動尺度（以下、「GNEM-FAS」）の動作部分の点数 ・GNEM-FAS の上肢部分の点数 ・下肢筋力合計点数 ・座位立位変換試験点数 ・負荷上腕挙げ試験点数

		・膝伸筋の筋力：両側の総筋力（kg）及び年齢、性、身長、体重等により調整した関係式より求めた筋力の予想標準値に対する割合（%） ・6MWT（6 分間の総歩行距離、総歩行距離の予想標準値に対する割合）
	三次評価項目	以下の項目の投与開始前から最終評価時点の変化量 ・UEC（上肢筋力合計点数）と LEC（下肢筋力合計点数）の予想標準値に対する割合 ・上肢及び下肢の個々の筋力群の筋力と予想標準値に対する割合 ・GNEM-FAS の自己管理部分点数及び総点数 ・神経筋疾患被験者の QOL アンケート（以下、「INQoL」）の健康関連 9 項目の合計点数 ・臨床全般印象度（以下、「CGI」）点数 ・血清中クレアチニンキナーゼ（以下、「CK」）濃度 ・血清中遊離 N-アセチルノイラミン酸濃度（トラフ値） ・尿中 N-アセチルノイラミン酸濃度（遊離、総及び結合：クレアチニン補正）（トラフ値）
安全性評価	有害事象、並びに来院間病歴、身体所見、バイタルサイン、臨床検査、自殺念慮及び関連行動、併用療法における臨床的に有意な変化を検討して評価する。	
統計解析	主要評価項目の解析 • 上肢筋力合計点数は、握力、肩外転、肘屈筋及び肘伸筋の各両側の筋力を筋力計で測定し、各筋群（4 筋群）の両側の平均値（kg）を合計して算出した。 • 上肢筋力合計点数の投与開始前から最終評価時点の変化量について、投与群別に要約統計量と平均値の 95%信頼区間を求める。最終評価時点は LOCF を使用する。また、最終評価時点の変化量を応答変数、投与開始前値を共変量、投与群、性別及び 6MWT（<200 m、≧200 m）を説明変数とした ANCOVA を行う。 • 参考として、変化量を応答変数、投与開始前値を共変量、投与群、時点、性別及び 6MWT（<200 m、≧200 m）を固定効果とした一般化推定方程式（GEE）反復測定解析を行った。 副次評価項目、三次評価項目の解析 • 主要評価項目の解析と同じ方法で行った。 薬物濃度測定の解析 • アセノイラミン酸解析はトラフ（投与前）からの血清中遊離アセノイラミン酸濃度及び尿中濃度（遊離、結合及び総；クレアチニンで補正）の変化を投与後各時点で要約した。 安全性評価 • すべての有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA/J Ver.20.0）を使用してコード化した。有害事象の発現例数及び発現率を、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、重症度及び治験薬投与との因果関係ごとに要約した。有害事象及び重篤な有害事象の発現例数及び発現率を一覧表にまとめた。重篤な有害事象は、被験者ごとに一覧表を作成した。 • 臨床検査、体重、バイタルサインについては、投与開始時並びに観察時点毎に経時的な要約統計量を示した。また、投与開始時からの差について、同様に要約統	

	計量及び差の平均値の両側95%信頼区間を示した。尿検査については、投与開始時と各観察期のクロス集計を行った。 • 臨床検査異常（基準値からの逸脱）を認めた被験者の発現数及び発現率及び/又は臨床的に有意な異常は各臨床検査値について示した。
目標症例数	実施可能性の観点より、20例以上とした（SA-ER群とプラセボ群の比が4:1）。このうち、登録時に6分間歩行で200 m以上歩行可能な被験者が15例以上になるように、また200 m以上歩行可能な被験者は一方の性の人数が60%を超えないように調整する。なお、登録予定数に達した後も登録期間内であれば可能な限り多くを登録するものとする。

治験スケジュール

評価及び測定	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ[a]	投与開始前[a]	治療期[b]（週）							終了時[c]
			4（TC）	8	16	24	32	40	48/ET[a]	
同意取得	x									
被検者情報										
年齢（同意取得時）、性別、身長	x									
体重	x	x		x	x	x	x	x	x	x
現病歴[d]、既往歴、合併症	x									
前治療薬	x									
併用薬、併用療法	x	x		x	x	x	x	x	x	x
臨床評価										
筋力計による筋力測定	x	x		x	x	x	x	x	x	
6MWT	x	x		x	x	x	x	x	x	
坐位立位変換試験	x	x		x	x	x	x	x	x	
負荷上腕挙げ試験	x	x		x	x	x	x	x	x	
GNEM-FAS		x		x	x	x	x	x	x	
INQoL		x		x	x	x	x	x	x	
CK[e]	(x)	x		x	x	x	x	x	x	(x)
CGI[f]		x				x			x	
血清中遊離アセノイラミン酸濃度[g]		x		x	x	x	x	x	x	
尿中遊離、総及び結合アセノイラミン酸濃度[g]	x	x			x		x		x	
尿中ManNAc[h]	x	x			x		x		x	
来院間病歴[i]		x		x	x	x	x	x	x	x
診察[j]	x	x[j]		x	x	x[j]	x	x	x[j]	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	x	x	x	x	x	x
臨床検査										
血液学的、血液生化学的、尿検査	x	x		x	x	x	x	x	x	x
妊娠検査(男性においてはパートナーの妊娠の有無)	x	x			x		x		x	x
自殺念慮及び関連行動[k]	x	x		x	x	x	x	x	x	x
有害事象	x	x	x[b]	x	x	x	x	x	x	x
治験薬の処方量		x		x	x	x	x	x		
治験薬の服用状況[l]				x	x	x	x	x	x	

＊ 各来院時の推奨される時間及び評価の順番は試験参照マニュアルを参照のこと。

a 同意取得後に実施。被験者候補は投与開始時来院の約7日前（28日以内）にスクリーニングを受ける。投与前値測定項目がすべて終わってから治験薬を処方する。試験終了前に中止した被験者に対しては、中止後4週以内に早期終了（ET：Early Termination）の手続きを可能な限り実施する。

b 来院は8週±5日間ごとに実施。簡略の安全性評価を行うために投与開始後4週に電話にて確認する（TC：telephone call）。被験者の追跡を確認するために追加の電話連絡を随時実施してよい。安全確認及び投薬のためにスケジュールにない来院をすることも可とする。

c 被験者の安全追跡のための来院は治験薬の最終服用後4週（±5日）に行う（すなわち52週時）。ただし、延長試験に参加する被験者には本評価を行わず、48週までを第Ⅱ/Ⅲ相試験の試験期間とする。

d 現病歴とは詳細なGNEミオパチー治療歴。

e 安全性評価項目（臨床検査の項目）でもある。スクリーニング、終了時には安全性評価項目としてのみ扱う。

f CGIの重症度を投与前（0週）に評価する。併せて疾患の改善度において3つのターゲット領域を特定する。
CGIの改善度は、その後の来院時に投与前に特定した3つのターゲット領域について行う。

g 投与前値の採血及び投与開始日朝のブランク尿を採取し、アセノイラミン酸濃度のトラフ値を測定する。尿量を記録する。
h 初日朝のブランク尿の検体は ManNAc の評価に使用する。採取した尿量を記録する。
i 来院間病歴は前回診察以来被験者に発生した前回の診察時検査や治験薬と関連のないあらゆる徴候、症状、事象（すなわち転倒）や試験への参加、被験者の安全に支障を来す、もしくは臨床評価に良くも悪しくも影響する被験者の状態（GNE ミオパチーの臨床症状、合併症を含む）の悪化ないし改善などを記録する。
j 投与前、24 週、48 週の診察は神経学的検査も含めひととおり実施する。他の来院時は簡易診察を行う。
k コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）は投与前、スクリーニング用とその後の全来院時とアンケート様式が若干異なるので留意する。
l 被験者には来院時に未使用の治験薬を返却するように指導する。

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

計 21 例の GNE ミオパチー被験者が国内計 5 施設にてスクリーニングを受けた。被験者の内訳を図 2.7.6.1.2-1 に示した。20 例が選択基準に合致し、16 例が SA-ER 群、4 例がプラセボ群に割り付けられた。SA-ER 群の 1 例が妊娠していたことが判明したため治験薬投与開始後 15 日以内に投与を中止した。SA-ER 群の 15 例、プラセボ群の 4 例の計 19 例（95.0%）は 48 週間の投与を完了した。

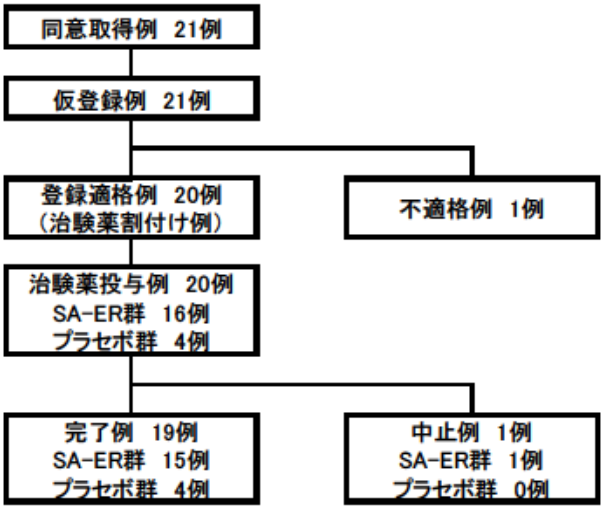


図 2.7.6.1.2-1 被験者の内訳

2.7.6.1.2.2 被験者背景

最大の解析対象集団（以下、「FAS」）を対象とした人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1.2-1 に示した。

登録時 6MWT で 200 m 以上歩行可能な被験者は男性 6 例、女性 12 例であり、女性が 60%を越えることになったが、被験者数確保を優先とし、治験調整医師の判断で許容するものとした。SA-ER 群がプラセボ群に比べ、上肢筋力合計点数がやや低値を示し、6MWT の歩行距離がやや高値を示した以外は、被験者背景に大きな差がないと考えた。また、試験手順の逸脱などの治験実施計画書からの逸脱を認めたが、評価に影響することはないと判断した。

表 2.7.6.1.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性

		SA-ER 群 n(%)	プラセボ群 n(%)	計 n(%)
例数		15	4	19
年齢	歳、平均値±標準偏差	40.9±6.6	36.8±1.3	40.0±6.1
	<30 歳 30－<40 歳 ≧40 歳	1(6.7) 4(26.7) 10(66.7)	0(0.0) 4(100.0) 0(0.0)	1(5.3) 8(42.1) 10(52.6)
性別	男 女	5(33.3) 10(66.7)	2(50.0) 2(50.0)	7(36.8) 12(63.2)
体重	kg、平均値±標準偏差	60.39±16.18	62.18±13.03	60.76±15.25
	<50 kg 50－<60 kg 60－<70 kg ≧70 kg	6(40.0) 2(13.3) 2(13.3) 5(33.3)	1(25.0) 0(0.0) 2(50.0) 1(25.0)	7(36.8) 2(10.5) 4(21.1) 6(31.6)
身長	cm、平均値±標準偏差	164.51±8.17	169.73±11.32	165.61±8.83
アセノイラミン酸 治験薬投与の有無	なし あり	15(100.0) 0(0.0)	4(100.0) 0(0.0)	19(100.0) 0(0.0)
6MWT の歩行距離	m、平均値±標準偏差	323.4±104.1	281.0±65.0	314.5±97.2
	<200 m ≧200 m	1(6.7) 14(93.3)	0(0.0) 4(100.0)	1(5.3) 18(94.7)
初発年齢	歳、平均値±標準偏差	29.5±7.0	26.8±0.5	28.9±6.3
罹病期間	年、平均値±標準偏差	11.3±5.1	10.0±1.4	11.1±4.6
上肢筋力合計点数投与前値	kg、平均値±標準偏差	31.50±14.56	46.04±22.75	34.56±16.98
下肢筋力合計点数投与前値	kg、平均値±標準偏差	29.06±13.31*	31.60±18.06	29.63±13.94
膝伸筋の筋力投与前値	kg、平均値±標準偏差	16.27±4.75*	17.86±9.30	16.58±5.73
GNEM-FAS 動作部分点数の投与前値	平均値±標準偏差	26.7±6.5	24.5±4.8	26.3±6.2
GNEM-FAS 上肢部分点数の投与前値	平均値±標準偏差	25.9±7.1	28.8±5.3	26.5±6.8

*) 筋力が強く測定できなかった例があるため、例数は 14

2.7.6.1.2.3 有効性

FAS（SA-ER 群 15 例、プラセボ群 4 例）を対象とした結果を以下に示した。

2.7.6.1.2.3.1 主要評価項目：最終評価時点の上肢筋力合計点数の変化量

上肢筋力合計点数の最終評価時点の変化量の平均値（95%信頼区間）は、SA-ER 群で-0.08（-2.13～1.97）kg、プラセボ群で-5.08（-10.45～0.30）kg であった（表 2.7.6.1.2-2）。また、図 2.7.6.1.2-2 に上肢筋力合計点数の変化量の推移を示した。

表 2.7.6.1.2-2 上肢筋力合計点数の最終評価時点の変化量（kg）

投与群	時期	例数	上肢筋力合計点数		変化量の平均値の95%信頼区間
			平均値±標準偏差	変化量	
SA-ER 群	投与開始前	15	31.50±14.56	-0.08±3.70	(-2.13, 1.97)
	最終評価時	15	31.41±15.22		
プラセボ群	投与開始前	4	46.04±22.75	-5.08±3.38	(-10.45, 0.30)
	最終評価時	4	40.96±20.70		

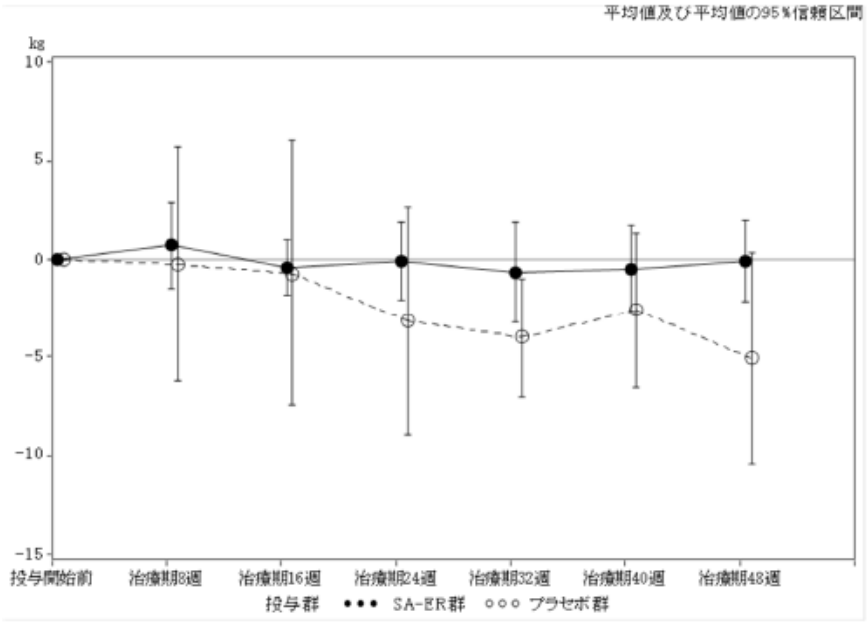


図 2.7.6.1.2-2 上肢筋力合計点数の変化量の推移

最終評価時点の変化量を応答変数、投与開始前値を共変量、投与群、性別及び 6MWT（<200 m、≧200 m）を説明変数とした ANCOVA 結果を表 2.7.6.1.2-3 に示した。

最終評価時点の変化量の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、SA-ER 群で-1.40（-5.92～3.12）kg、プラセボ群で-6.18（-12.44～0.07）kg であり、SA-ER 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は 4.78（-0.31～9.87）kg 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。

表 2.7.6.1.2-3 上肢筋力合計点数変化量（最終評価時点）の共分散分析

	P 値
投与開始前の測定値	0.7096
性別	0.9161
6 分間歩行試験	0.5400

投与群	最小二乗平均値	標準誤差	自由度	95%信頼区間	P 値
SA-ER 群	-1.40	2.11	14.0	(-5.92, 3.12)	
プラセボ群	-6.18	2.92	14.0	(-12.44, 0.07)	
群間差	4.78	2.37	14.0	(-0.31, 9.87)	0.0635

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（<200 m、≧200 m）を固定効果とした GEE 反復測定解析を行った（表 2.7.6.1.2-4）。

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（-7.96～-3.43）kg であり、SA-ER 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は 4.69（1.84～7.54）kg 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、その差は有意だった。

表 2.7.6.1.2-4 上肢筋力合計点数変化量の GEE 反復測定解析

	P 値
投与群	0.1311
時期	0.5404
投与開始前値	0.3485
性別	0.9898
6MWT	0.2668

時期	SA-ER 群		プラセボ群		群間差		
	推定値	95%信頼区間	推定値	95%信頼区間	推定値	95%信頼区間	P 値
8 週	-0.19	(-1.93, 1.55)	-0.86	(-3.79, 2.07)	0.67	(-2.84, 4.19)	0.7078
16 週	-1.35	(-2.21, -0.49)	-1.33	(-4.67, 2.00)	-0.01	(-3.50, 3.48)	0.9944
24 週	-0.98	(-2.46, 0.50)	-3.76	(-6.47, -1.05)	2.78	(-0.32, 5.88)	0.0791
32 週	-1.57	(-3.48, 0.33)	-4.62	(-5.71, -3.53)	3.05	(0.59, 5.51)	0.0151
40 週	-1.39	(-3.05, 0.27)	-3.22	(-5.08, -1.37)	1.83	(-0.65, 4.31)	0.1481
48 週	-1.01	(-2.48, 0.47)	-5.70	(-7.96, -3.43)	4.69	(1.84, 7.54)	0.0013

6MWT で 200 m 以上歩行可能例（SA-ER 群 14 例、プラセボ群 4 例）を対象とした上記解析結果も FAS と同様であった。すなわち、最終評価時点の変化量の平均値（95%信頼区間）は、SA-ER 群で 0.10（-2.07～2.28）kg、プラセボ群で-5.08（-10.45～0.30）kg であり、ANCOVA 及び GEE 反復測定解析における SA-ER 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は、それぞれ 4.78（-0.31～9.87）kg（P=0.0635）及び 4.76（1.89～7.63）kg（P=0.0011）であった。

2.7.6.1.2.3.2 副次評価項目

表 2.7.6.1.2-5 に各副次評価項目の群ごとの平均値、標準偏差及び 95%信頼区間を投与開始前値とともに示した。

表 2.7.6.1.2-5 副次評価項目の群間比較

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

項目	投与群注)	時期	例数	投与前値 平均値±標準偏差	変化量		Two sample t test P値
					平均値 ±標準偏差	平均値の 95%信頼区間	
		時					
膝伸筋の筋力	S	開始時	14	16.271±4.747	1.23±4.33	(-1.27,3.72)	0.2293
		終了時	15	18.740±7.863			
	P	開始時	4	17.863±9.304	-1.90±4.75	(-9.46,5.66)	
		終了時	4	15.963±6.420			
膝伸筋の筋力 予想標準値に対する割合	S	開始時	14	45.34±13.71	2.50±12.88	(-4.91,8.01)	0.3124
		終了時	15	49.46±16.17			
	P	開始時	4	41.77±16.91	-4.92±11.06	(-22.52,12.67)	
		終了時	4	36.85±7.68			
6MWT	S	開始時	15	323.39±104.12	-19.31±30.26	(-36.07,-2.55)	0.1650
		終了時	15	304.09±100.52			
	P	開始時	4	280.98±65.00	4.53±23.53	(-32.92,41.97)	
		終了時	4	285.50±88.26			
6MWT予想標準値に対する割合	S	開始時	15	46.79±15.64	-2.69±4.08	(-4.95,-0.43)	0.1653
		終了時	15	44.10±15.39			
	P	開始時	4	38.72±7.15	0.53±3.20	(-4.56,5.61)	
		終了時	4	39.25±10.34			

注）S:SA-ER群、P:プラセボ群

副次評価項目のうち、GNEM機能活動尺度（GNEM-FAS）の上肢部分、下肢筋力合計点数、坐位立位変換試験、膝伸筋の筋力、膝伸筋の筋力の予想標準値に対する割合については有意な差がないが、数値の上ではSA-ER群がプラセボ群より優っていた。下肢の機能を反映するとされるGNEM機能活動尺度（GNEM-FAS）の動作部分、負荷上腕上げ試験、6MWT、6MWTの予想標準値に対する割合については、有意な差はないが、数値の上ではプラセボ群がSA-ER群より優っていた。

2.7.6.1.2.3.3 三次評価項目

表 2.7.6.1.2-6 に各副次評価項目の群ごとの平均値、標準偏差及び95%信頼区間を投与開始前値とともに示した。

表 2.7.6.1.2-6 三次評価項目の群間比較

項目	投与群注)	時期	例数	投与前値 平均値±標準偏差	変化量		Two sample t test P値
					平均値 ±標準偏差	平均値の 95%信頼区間	
上肢筋力合計点数予想標準値に対する百分率	S	開始時	15	37.80±17.46	0.19±5.37	(-2.79, 3.16)	0.0714
		終了時	15	37.99±18.58			
	P	開始時	4	44.79±18.95	-5.40±4.02	(-11.80, 1.00)	
		終了時	4	39.39±16.30			
下肢筋力合計点数予想標準値に対する百分率	S	開始時	14	23.46±12.66	1.32±7.52	(-3.02, 5.66)	0.3745
		終了時	15	28.94±21.94			
	P	開始時	4	19.39±7.50	-2.24±2.56	(-6.32, 1.84)	
		終了時	4	17.15±5.10			
握力	S	開始時	15	12.6±10.2	-0.4±1.4	(-1.2, 0.4)	0.0937
		終了時	15	12.2±10.1			
	P	開始時	4	21.0±14.0	-2.0±2.3	(-5.7, 1.7)	
		終了時	4	19.0±12.3			
肩外転筋	S	開始時	15	7.767±4.180	0.583±1.344	(-0.161, 1.327)	0.0044
		終了時	15	8.350±4.626			
	P	開始時	4	9.888±5.689	-1.800±1.001	(-3.393, -2.07)	
		終了時	4	8.088±4.733			
肘屈筋	S	開始時	15	6.960±4.785	-0.183±1.327	(-0.918, 0.551)	0.2958
		終了時	15	6.777±5.274			
	P	開始時	4	9.200±4.235	-0.950±0.908	(-2.395, 0.495)	
		終了時	4	8.250±3.911			
肘伸筋	S	開始時	15	4.170±2.802	-0.083±0.917	(-0.591, 0.424)	0.6879
		終了時	15	4.087±2.997			
	P	開始時	4	5.950±3.048	-0.325±1.529	(-2.758, 2.108)	
		終了時	4	5.625±3.328			