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	
股関節外転筋	S	開始時	15	7.693±3.471	1.313±3.719	(-0.746, 3.373)	0.5126
		終了時	15	9.007±6.514			
	P	開始時	4	6.350±3.412	0.038±0.770	(-1.187, 1.262)	
		終了時	4	6.388±3.488			
股関節内転筋	S	開始時	15	4.823±4.957	0.640±2.204	(-0.581, 1.861)	0.2276
		終了時	15	5.463±6.361			
	P	開始時	4	3.138±3.205	-0.850±1.638	(-3.457, 1.757)	
		終了時	4	2.288±1.677			
股関節屈筋	S	開始時	15	6.303±6.849	0.887±4.174	(-1.425, 3.198)	0.3829
		終了時	15	7.190±10.218			
	P	開始時	4	6.338±5.403	-1.038±1.128	(-2.832, 0.757)	
		終了時	4	5.300±5.410			
股関節伸筋	S	開始時	14	9.446±3.868	0.682±3.098	(-1.107, 2.471)	0.3366
		終了時	15	12.233±9.146			
	P	開始時	4	12.113±4.313	-1.050±3.022	(-5.858, 3.758)	
		終了時	4	11.063±2.615			
膝屈筋	S	開始時	15	5.177±5.491	0.547±2.184	(-0.663, 1.756)	0.2333
		終了時	15	5.723±6.268			
	P	開始時	4	3.663±2.387	-0.888±1.355	(-3.044, 1.269)	
		終了時	4	2.775±1.253			
握力予想標準値に対する割合	S	開始時	15	36.80±29.09	-0.93±4.59	(-3.48, 1.61)	0.2280
		終了時	15	35.87±29.59			
	P	開始時	4	51.83±27.30	-4.20±4.85	(-11.91, 3.52)	
		終了時	4	47.63±25.14			
肩外転筋予想標準値に対する割合	S	開始時	15	50.75±21.44	3.54±9.14	(-1.52, 8.60)	0.0126
		終了時	15	54.29±24.57			
	P	開始時	4	52.70±25.36	-9.93±5.23	(-18.25, -1.61)	
		終了時	4	42.77±20.41			

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	
肘屈筋予想標準値に対する割合	S	開始時	15	34.92±21.75	-1.16±7.38	(-5.24, 2.93)	0.3719
		終了時	15	33.77±23.85			
	P	開始時	4	39.61±17.38	-4.77±4.89	(-12.55, 3.01)	
		終了時	4	34.84±13.83			
肘伸筋予想標準値に対する割合	S	開始時	15	28.73±19.24	-0.70±6.70	(-4.41, 3.01)	0.6253
		終了時	15	28.03±20.69			
	P	開始時	4	35.02±19.15	-2.68±8.65	(-16.46, 11.09)	
		終了時	4	32.34±17.03			
股関節外転筋予想標準値に対する割合	S	開始時	15	35.40±14.00	4.80±16.30	(-4.23, 13.83)	0.5898
		終了時	15	40.20±25.53			
	P	開始時	4	24.66±8.22	0.20±3.53	(-5.42, 5.82)	
		終了時	4	24.86±9.21			
股関節内転筋予想標準値に対す割合	S	開始時	15	19.82±18.13	2.34±7.78	(-1.97, 6.65)	0.2381
		終了時	15	22.16±22.60			
	P	開始時	4	10.80±9.32	-2.76±5.27	(-11.14, 5.63)	
		終了時	4	8.05±4.69			
股関節屈筋予想標準値に対する割合	S	開始時	15	15.63±13.43	1.78±9.15	(-3.29, 6.84)	0.4056
		終了時	15	17.41±19.90			
	P	開始時	4	12.49±9.54	-2.24±2.38	(-6.03, 1.55)	
		終了時	4	10.25±9.44			
股関節伸筋予想標準値に対する割合	S	開始時	14	31.77±16.40	1.52±9.80	(-4.14, 7.18)	0.4181
		終了時	15	37.52±22.77			
	P	開始時	4	33.46±8.40	-2.93±7.67	(-15.13, 9.27)	
		終了時	4	30.53±4.56			
膝屈筋予想標準値に対する割合	S	開始時	15	25.94±23.86	1.49±10.14	(-4.13, 7.10)	0.3655
		終了時	15	27.42±26.59			
	P	開始時	4	15.54±7.38	-3.47±5.36	(-12.00, 5.06)	
		終了時	4	12.07±3.54			

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 総点数	S	開始時	15	76.7±13.6	0.5±5.0	(-2.2, 3.3)	0.3553
		終了時	15	77.2±11.7			
	P	開始時	4	78.5±11.9	-2.3±6.2	(-12.1, 7.6)	
		終了時	4	76.3±17.8			
GNEM-FAS 総点数 自己管理部分点数	S	開始時	15	24.0±3.8	0.3±1.8	(-0.7, 1.3)	0.0651
		終了時	15	24.3±3.0			
	P	開始時	4	25.3±3.0	-2.0±2.9	(-6.7, 2.7)	
		終了時	4	23.3±5.7			
INQoL 合計点数	S	開始時	15	42.78±16.61	7.63±17.65	(-2.14, 17.40)	0.9882
		終了時	15	50.41±17.71			
	P	開始時	4	43.47±9.09	7.78±16.67	(-18.75, 34.31)	
		終了時	4	51.25±9.56			
血清 CK 濃度	S	開始時	15	570.0±483.6	-11.1±213.3	(-129.2, 107.0)	0.3093
		終了時	15	558.9±524.0			
	P	開始時	4	670.8±408.9	-139.0±232.7	(-509.3, 231.3)	
		終了時	4	531.8±325.1			
血清中遊離アセノイラミン酸濃度	S	開始時	15	0.1501±0.0575	0.3925±0.4229	(0.1583, 0.6268)	0.0857
		終了時	15	0.5426±0.4245			
	P	開始時	4	0.1490±0.0288	-0.0018±0.0297	(-0.0489, 0.0454)	
		終了時	4	0.1473±0.0313			
尿中遊離アセノイラミン酸濃度 (クレアチニン補正)	S	開始時	15	23.599±10.227	33.274±25.911	(18.925, 47.623)	0.0645
		終了時	15	56.873±25.821			
	P	開始時	4	23.160±16.195	6.690±10.124	(-9.420, 22.800)	
		終了時	4	29.850±9.123			
尿中総アセノイラミン酸濃度 (クレアチニン補正)	S	開始時	15	64.447±31.418	44.027±51.293	(15.622, 72.432)	0.8032
		終了時	15	108.473±47.919			
	P	開始時	4	55.550±37.532	51.225±46.795	(-23.236, 125.686)	
		終了時	4	106.775±34.379			

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	
尿中ManNAc濃度	S	開始時	15	15.203±8.550	-3.697±7.103	(-7.631, 0.236)	0.3351
		終了時	15	11.506±11.789			
	P	開始時	4	13.515±9.773	0.685±10.666	(-16.287, 17.657)	
		終了時	4	14.200±3.910			

注）S:SA-ER群、P:プラセボ群

三次評価項目である上肢筋力合計点数の予想標準値に対する割合、下肢筋力合計点数の予想標準値に対する割合、握力及びその予想標準値に対する割合、肘屈筋・肘伸筋・股関節外転筋・股関節内転筋・股関節屈筋・股関節伸筋・膝屈筋それぞれの筋力及びその予想標準値に対する割合、GNEM機能活動尺度の総点、自己管理部分の点数において、有意な差はないものの、数値の上ではSA-ER群が優っていた。血清中遊離アセノイラミン酸濃度、尿中遊離アセノイラミン酸濃度には有意な差はないものの、SA-ER群で増加した。肩外転筋の筋力及びその予想標準値に対する百分率は、SA-ER群でプラセボ群に比べ増加し、その差は有意であった。本試験における血清中遊離アセノイラミン酸濃度は、投与終了時に非投与時の3倍以上となり、外国第Ⅱ相延長試験の12 g/日で認められた濃度に近くなった（図 2.7.6.1.2-3、表 2.7.6.1.2-7）。

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

血清CK濃度には両群とも治験薬投与期間を通し大きな変動はなかった。

尿中ManNAc濃度に大きな変化はなく、試験中にManNAcを含有する薬剤等の摂取はなかったと考えられた。

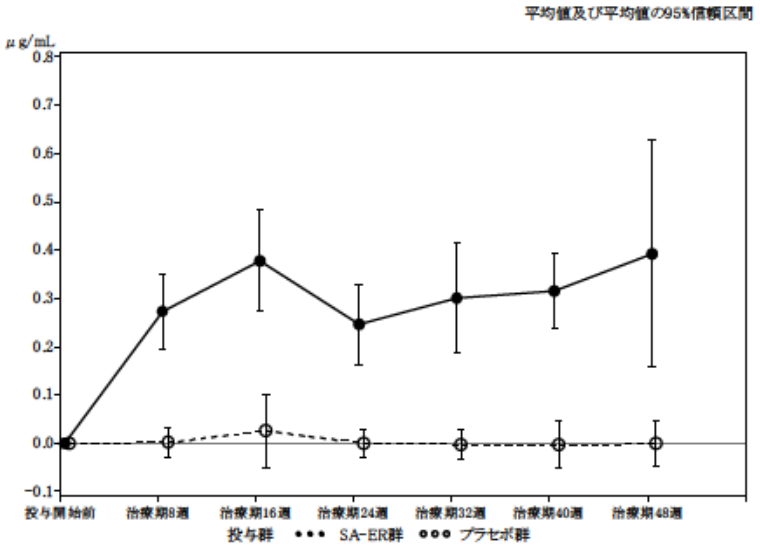


図 2.7.6.1.2-3 血清中遊離アセノイラミン酸濃度（トラフ値）の変化量の推移

表 2.7.6.1.2-7 血清中遊離アセノイラミン酸濃度（トラフ値）

治療期	外国第Ⅱ相試験 SA-ER 群*	外国第Ⅲ相試験 SA-ER 群*	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 SA-ER 群*
	平均値±標準偏差（例数） 中央値	平均値±標準偏差（例数） 中央値	平均値±標準偏差（例数） 中央値
治療期 24 週	0.3838±0.12408（14） 0.3610	0.3398±0.15722（44） 0.3050	0.3664±0.1174（14） 0.3130
治療期 48 週	－	0.3000±0.13085（42） 0.2900	0.5455±0.4404（14） 0.4275

（μg/mL）

対象症例
外国第Ⅱ相試験：Intent-to-treat population
外国第Ⅲ相試験：Sialic acid analysis set（全例 6MWT ≧ 200 m）
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験：6MWT ≧ 200 m
* SA-ER：6 g/日

表 2.7.6.1.2-8 に臨床全般印象度の評価結果を示した。プラセボにおいても中等度改善を認めた例があったが、本評価においては SA-ER 群とプラセボ群の間に大きな差が認められなかったと考えられた。

表 2.7.6.1.2-8 臨床全般印象度（CGI）

投与前重症度

	正常	境界域	軽度障害	中等度	高度	重度	極重度
SA-ER 群	0	0	8	5	2	0	0
プラセボ群	0	0	1	3	0	0	0

全般印象度改善度

		著明悪化	中等度悪化	軽度悪化	不変	軽度改善	中等度改善	著明改善
SA-ER 群	24 週	0	0	4	9	1	1	0
	最終	0	1	2	10	1	1	0
プラセボ群	24 週	0	0	1	2	0	1	0
	最終	0	0	1	2	0	1	0

2.7.6.1.2.3.4 安全性

表 2.7.6.1.2-9 に有害事象の要約を、表 2.7.6.1.2-10 に個々の有害事象発現例数及び件数を表 2.7.6.1.2-11 に副作用発現例数及び件数を示した。

全 20 例に 48 週間、SA-ER 錠又はプラセボ錠が投与され、安全性の解析対象となった。有害事象は SA-ER 群の 16 例中 14 例（87.5%）に 67 件、プラセボ群の 4 例中 3 例（75.0%）に 10 件発現した。器官別大分類（SOC）では、SA-ER 群に感染症及び寄生虫症が 12 例（75.0%）に 21 件、傷害、中毒及び処置合併症が 8 例（50.0%）に 20 件、胃腸障害が 5 例（31.3%）に 8 件、筋骨格系及び結合組織障害が 5 例（31.3%）に 5 件発現した。両群に本疾患でしばしば認められる「転倒」が 25%と同率で発現したが、SA-ER 群は 7 件と多く、また転倒に伴う挫傷などが認められた。また、本疾患にしばしば認められる「関節痛」、「背部痛」、「四肢痛」が認められた。

SA-ER 群でプラセボ群に比べて、有害事象の発現頻度は例数で比較するとやや多く、件数で比較すると明らかに増加していた。しかし、ほとんどがグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）で臨床的に大きな問題とはならなかった。グレード 5（死亡）の 1 例は胎児死亡の例であり、その詳細を表 2.7.6.1.2-12 に記載した。胎児摘出後、母体である被験者の体調は問題なく回復した。治験責任医師は、治験薬服用は当初の 2 週間のみで、また、妊娠 13 週までは胎児の発育は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た。

表 2.7.6.1.2-9 有害事象の要約

	SA-ER 群	プラセボ群
解析対象例数	16	4
有害事象 n (%)	14 (87.5)	3 (75.0)
副作用[注)] n (%)	4 (25.0)	1 (25.0)
重篤な有害事象	1 (6.3)	0
重篤な副作用	1 (6.3)	0
治療を中止した有害事象	0	0
治療を中止した副作用	0	0
重症度（最も重い事象による） 軽度 中等度 死亡	 6 (37.5) 7 (43.8) 1 (6.3)	 0 3 (75.0) 0

注）副作用：本治験薬との因果関係が「関連あり」「多分関連あり」及び「関連の可能性あり」と判定された事象

表 2.7.6.1.2-10 有害事象発現例数及び件数

	SA-ER 群 (n=16)			プラセボ群 (n=4)		
	件数	例数	発現率 %	件数	例数	発現率 %
有害事象	67	14	87.5	10	3	75.0
感染症及び寄生虫症	21	12	75.0	4	3	75.0
口角口唇炎	2	2	12.5	0	0	0.0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0.0	1	1	25.0
胃腸炎	1	1	6.3	1	1	25.0
ウイルス性胃腸炎	2	2	12.5	0	0	0.0
歯肉炎	1	1	6.3	0	0	0.0
麦粒腫	1	1	6.3	0	0	0.0
インフルエンザ	2	2	12.5	0	0	0.0
外耳炎	3	2	12.5	0	0	0.0
副鼻腔炎	1	1	6.3	1	1	25.0
ウイルス性上気道感染	8	7	43.8	1	1	25.0
免疫系障害	1	1	6.3	0	0	0.0
過敏症	1	1	6.3	0	0	0.0
精神障害	1	1	6.3	0	0	0.0
不眠症	1	1	6.3	0	0	0.0
神経系障害	3	3	18.8	1	1	25.0
頭痛	3	3	18.8	0	0	0.0
感覚鈍麻	0	0	0.0	1	1	25.0
胃腸障害	8	5	31.3	2	2	50.0
腹部不快感	1	1	6.3	0	0	0.0
上腹部痛	1	1	6.3	0	0	0.0
慢性胃炎	1	1	6.3	0	0	0.0
便秘	1	1	6.3	0	0	0.0
齲歯	1	1	6.3	0	0	0.0
下痢	1	1	6.3	0	0	0.0
胃炎	0	0	0.0	1	1	25.0
悪心	2	1	6.3	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	1	1	25.0
肝胆道系障害	2	2	12.5	0	0	0.0
胆石症	1	1	6.3	0	0	0.0
肝機能異常	1	1	6.3	0	0	0.0
皮膚及び皮下組織障害	3	2	12.5	2	1	25.0
湿疹	1	1	6.3	0	0	0.0
汗疹	0	0	0.0	1	1	25.0
発疹	2	1	6.3	0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	25.0
筋骨格系及び結合組織障害	5	5	31.3	0	0	0.0
関節痛	1	1	6.3	0	0	0.0
背部痛	1	1	6.3	0	0	0.0
四肢痛	2	2	12.5	0	0	0.0
腱鞘炎	1	1	6.3	0	0	0.0
腎及び尿路障害	1	1	6.3	0	0	0.0
尿路結石	1	1	6.3	0	0	0.0
妊娠、産褥及び周産期の状態	1	1	6.3	0	0	0.0
胎児死亡	1	1	6.3	0	0	0.0
生殖系及び乳房障害	1	1	6.3	0	0	0.0
閉経期症状	1	1	6.3	0	0	0.0
傷害、中毒及び処置合併症	20	8	50.0	1	1	25.0
顔面骨骨折	1	1	6.3	0	0	0.0

	SA-ER 群 (n=16)			プラセボ群 (n=4)		
	件数	例数	発現率 %	件数	例数	発現率 %
転倒	7	4	25.0	1	1	25.0
靭帯捻挫	1	1	6.3	0	0	0.0
皮下血腫	1	1	6.3	0	0	0.0
擦過傷	2	2	12.5	0	0	0.0
挫傷	7	4	25.0	0	0	0.0
歯牙破折	1	1	6.3	0	0	0.0

事象名：MedDRA/J Ver.20.0

表 2.7.6.1.2-11 副作用発現例数及び件数

	SA-ER 群 (n=16)			プラセボ群 (n=4)		
	件数	例数	発現率 %	件数	例数	発現率 %
副作用	6	4	25.0	1	1	25.0
感染症及び寄生虫症	1	1	6.3	0	0	0.0
口角口唇炎	1	1	6.3	0	0	0.0
神経系障害	1	1	6.3	0	0	0.0
頭痛	1	1	6.3	0	0	0.0
胃腸障害	1	1	6.3	1	1	25.0
便秘	1	1	6.3	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	1	1	25.0
皮膚及び皮下組織障害	1	1	6.3	0	0	0.0
発疹	1	1	6.3	0	0	0.0
筋骨格系及び結合組織障害	1	1	6.3	0	0	0.0
四肢痛	1	1	6.3	0	0	0.0
妊娠、産褥及び周産期の状態	1	1	6.3	0	0	0.0
胎児死亡	1	1	6.3	0	0	0.0

事象名：MedDRA/J Ver.20.0

表 2.7.6.1.2-12 重篤な有害事象の詳細

被験者番号（投与群）	P*（SA-ER 群）	
被験者背景	日本人、女性、3[redacted]歳、身長 16[redacted] cm、体重 5[redacted] kg	
既往歴・合併症	アレルギー性鼻炎、鉄欠乏性貧血、無症候性感染（尿路）	
併用薬 1)	ザイザル錠 5 mg、シングレア OD 錠 10 mg	
有害事象名（PT）	胎児死亡	
重症度	グレード 5	
発現時期（持続期間）2)	112 日（5 日）	
転帰	回復	
治験薬との因果関係	関連の可能性あり	
発現状況・処置・経過	0 日	尿妊娠検査陰性、治験薬投与開始
	15 日	月経周期遷延自覚、自宅での尿検査陽性、治験薬は自己判断で数日前から服用せず（以後服用なし）
	16 日	近医（産婦人科）受診、妊娠検査陽性
	26 日	近医受診で子宮内胎児心拍確認
	77 日	近医受診、異常なし
	86 日	体調変わらないが、お腹が出てきて、バランス悪くなり転倒することが多い
	112 日	近医受診、子宮内胎児の心拍認めず
	116 日	近医にて胎児摘出、母体（被験者）の体調は問題なし（転帰回復と判断）
治験責任医師の見解	治験薬服用は当初の 2 週間のみで、また、妊娠 13 週までは胎児発育良好であ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。	

1）有害事象発現前（治験薬投与後 15 日まで服用）
2）発現時期=有害事象発現日-治験薬投与開始日、持続期間=有害事象転帰日-有害事象発現日+1

2.7.6.1.3 考察及び結論

外国第Ⅱ相試験と同様に主要評価項目は上肢筋力合計点数（UEC 点数）の治験薬投与開始前から最終評価時点の変化量とした。上肢筋力合計点数は、握力、肩外転筋、肘屈筋及び肘伸筋の筋力から算出されるが、これら 4 筋群はいずれも日常生活の基本動作に不可欠なものであり、上肢筋力合計点数の変化は GNE ミオパチー被験者の日常生活動作の変化をよく反映する評価指標と考える。

本試験の結果、上肢筋力合計点数の最終評価時点（治療期 48 週）の変化量の平均値（95%信頼区間）は、SA-ER 群で-0.08 kg（-2.13～1.97）、プラセボ群で-5.08 kg（-10.45～0.30）であった。上肢筋力合計点数は、最終評価時点において、SA-ER 群に比べプラセボ群でより大きく低下し、群間差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は ANCOVA では 4.78 kg（-0.31～9.87）（P=0.0635）であった。GEE 反復測定解析での治療期 48 週における群間差は 4.69 kg（1.84～7.54）であった（P=0.0013）。

有害事象のほとんどは軽度又は中等度で臨床的に大きな問題とはならなかった。重篤な有害事象として胎児死亡を 1 件認めた。この胎児死亡については、治験薬との関連性は低いと考えられるが、完全に否定することはできないため、妊娠時の SA-ER 投与は控える必要があると考えた。他には重篤又はグレード 3（重度）以上の有害事象は認めなかった。また、治験薬投与の中止又は中断（休薬）を必要とする有害事象も認めなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換

以上より、SA-ER は安全性が高く、GNE ミオパチーに対し病態進行の抑制が期待できる薬剤と考えた。

2.7.6.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験

（添付資料 5.3.5.2-1）

2.7.6.2.1 試験方法

本治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された。試験方法の骨子を表 2.7.6.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.2.1-1 国内第Ⅱ/Ⅲ相延長試験（臨床試験登録 UMIN000026354）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相延長試験
治験実施計画書番号	シアル酸-4
治験の目的	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相試験を終了した被験者を対象にさらにオープン試験にて SA-ER 錠 1 日 6 g を投与し、アセノイラミン酸長期投与の安全性及び有効性を評価する。
治験デザイン	多施設共同オープン試験
対象	GNE ミオパチー（DMRV、hIBM、埜中病）
選択基準	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相試験を終了した被験者で、以下の選択基準をすべて満たす被験者を対象とする。 ① 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。 ② 試験の処置を進んで受けることができる者。 ③ 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）。 ④ 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 ManNAc、第Ⅱ/Ⅲ相試験の治験薬以外のシアル酸（アセノイラミン酸など）あるいは関連代謝物、IVIG、シアル酸を多量に含む栄養補助食品など、生体内で代謝されてシアル酸が生成するものをスクリーニング前 60 日以内に摂取した者。 ② 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。 ③ 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）。 ④ 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。

	⑤　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。 ⑥　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医師（分担）が考える者。 ⑦　スクリーニング前 16 週以内に 400 mL 以上の献血をした者。 ⑧　アルコール依存と判断された者又は薬物依存のある者。 ⑨　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。	
投与方法及び投与量	SA-ER 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。	
治験期間	第Ⅱ/Ⅲ相試験の 48 週終了直後から追跡時（投与終了後 4 週）まで（投与期間：72 週間）。	
併用禁止薬	スクリーニング前 60 日から、ManNAc、国内第Ⅱ/Ⅲ試験及び本試験の治験薬以外のシアル酸（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（UEC 点数）の第Ⅱ/Ⅲ相試験治験薬投与開始前から本試験最終評価時点の変化量
	副次評価項目	以下の項目の第Ⅱ/Ⅲ相試験治験薬投与開始前から本試験最終評価時点の変化量 ・GNE ミオパチー機能活動尺度（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（LEC 点数） ・坐位立位変換試験による 30 秒間で坐位から立位に体位変換できる回数 ・負荷上腕挙げ試験による 30 秒間に 1 kg の重りを頭上に挙げられる回数 ・膝伸筋の筋力：両側の総筋力（kg）及び年齢、性、身長、体重など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 で測定した歩行能力（m）及び年齢、性に基づく健康者の歩行距離に対する割合（%）
	三次評価項目	以下の項目の第Ⅱ/Ⅲ相試験治験薬投与開始前から本試験最終評価時点の変化量 ・上肢筋群における両側の筋力の予想標準値に対する百分率に基づく上肢筋力合計点数 ・下肢筋群における両側の筋力の予想標準値に対する百分率に基づく下肢筋力合計点数 ・上肢筋力合計及び下肢筋力合計を計算する各筋群の筋力（kg で測定した総筋力） ・上肢筋力合計及び下肢筋力合計を計算する各筋群の筋力の年齢、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百分率 ・GNEM-FAS の総点数 ・GNEM-FAS の自己管理部分の点数 ・INQoL による健康関連の QOL

	・血清中 CK 濃度 ・トラフ（投与前）の血清中遊離アセノイラミン酸濃度
安全性評価	有害事象及び重篤な有害事象の発現及び頻度、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（UEC 点数）の第Ⅱ/Ⅲ相試験治験薬投与開始前から本試験最終評価時点の変化量について、第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に要約統計量（平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、最小値、最大値）を算出し、t 検定を用いて群間の比較を行った。最終評価時点は LOCF（Last Observation Carried Forward）を使用した。 さらに、UEC 点数について、以下の解析を行った。 (1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に時期ごとに要約統計量を算出し、t 検定を用いて群間比較 (2) 第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に時期ごとに第Ⅱ/Ⅲ相試験治験薬投与開始前からの変化量の要約統計量を算出し、t 検定を用いて群間比較 (3) 第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に第Ⅱ/Ⅲ相試験治験薬投与開始前から本試験最終評価時点までの UEC 点数及びその変化量の推移図（平均値±標準誤差）を作成 (4) 第Ⅱ/Ⅲ相試験の SA-ER 群を対象に、第Ⅱ/Ⅲ相試験治験薬投与開始前とそれ以降の時期ごとの値について、対応のある t 検定を用いて前後比較 (5) 本延長試験全例を対象に、本試験治験薬投与開始前からそれ以降の時期ごとに要約統計量を算出し、対応のある t 検定を用いて前後比較。本試験治験薬投与開始前からの変化量について時期ごとに要約統計量を算出。UEC 点数及びその変化量の推移図（平均値±標準誤差）を作成 (6) 第Ⅱ/Ⅲ相試験の SA-ER 群を対象に、また、延長試験全例を対象に、変化量を応答変数、第Ⅱ/Ⅲ相試験治験薬投与前値を共変量、時点、性別及び 6MWT（<200m、200m<=）を固定効果とした GEE 反復測定解析を用いて検討 (7) サブグループ解析として、明らかな異常値を示した症例を除いた群で上記(1)～(6)の解析 副次評価項目、三次評価項目の解析 • 主要評価項目の解析の(1)～(5)と同じ方法で行った。 安全性評価の解析 • 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、重篤な有害事象、治験治療を中止した有害事象、副作用、重篤な副作用、治験治療を中止した副作用の発現の有無について、要約統計量を算出した。器官別大分類（SOC）、基本語（PT）別の有害事象及び副作用について、発現例数、発現件数及び発現率を算出した。さらに、重症度別及び発現時期別に発現件数及び発現例数を算出した。重篤な有害事象については、被験者ごとに一覧表を作成した。 • 血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査（定量）の各検査項目について、測定時期別の要約統計量、異常低値を示した例数及び異常高値を示した例数を算出した。さらに、投与前値からの変化量について要約統計量と平均値の 95%信頼区間を算出した。尿検査（定性）の各検査項目について、測定時期別、判定別の頻度集計及び異常値を示した例数を算出した。

	• 体重及びバイタルサインについて、測定時期別の要約統計量を算出した。さらに、投与前値からの変化量について要約統計量と平均値の 95%信頼区間を算出した。 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計算する。
目標症例数	20 例
実施期間	2017 年 3 月～2019 年 1 月

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）							追跡時[c]（投与終了後4週）
			4(TC)	12	24	36	48	60	72	
同意取得	x	–	–	–	–	–	–	–	–	–
被検者情報										
体重	–	x	–	x	x	x	x	x	x	x
前治療薬、併用薬、併用療法	–	x	–	x	x	x	x	x	x	x
現病歴[d]、既往歴[d]、合併症[d]	x[d]	–	–	–	–	–	–	–	x	–
臨床評価										
筋力計による筋力測定	–	x	–	–	x	–	x	–	x	–
6MWT	–	x	–	–	x	–	x	–	x	–
坐位立位変換試験	–	x	–	–	x	–	x	–	x	–
負荷上腕挙げ試験	–	x	–	–	x	–	x	–	x	–
GNE ミオパチー機能活動尺度（GNEM-FAS）	–	x	–	–	x	–	x	–	x	–
INQoL	–	x	–	–	x	–	x	–	x	–
クレアチンキナーゼ(CK)[e]	–	x	–	–	x	–	x	–	x	–
血清中遊離アセノイラミン酸濃度[f]	–	x	–	–	x	–	x	–	x	–
来院間病歴[g]	–	x	–	x	x	x	x	x	x	x
診察[h]	–	x[g]	–	x	x[g]	x	x[g]	x	x[g]	x
バイタルサイン	–	x	–	–	x	–	x	–	x	–
12 誘導心電図	–	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	–
妊娠検査(男性においてはﾊﾟｰﾄﾅｰの妊娠の有無)	–	x	–	–	x	–	x	–	x	–
自殺念慮及び関連行動[i]	–	x	–	–	x	–	x	–	x	–
有害事象	–	x	x[b]	x	x	x	x	x	x	x
治験薬の処方量	–	x	–	x	x	x	x	x	x	–
治験薬の服用状況[j]	–	x	–	x	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 通常スクリーニングは第Ⅱ/Ⅲ相試験の 48 週時に行う。また延長試験の投与開始時とも同一日とし、その評価データは第Ⅱ/Ⅲ相試験の 48 週の評価データを使用するが、第Ⅱ/Ⅲ相試験の終了後 10 日以上経て延長試験の投与を開始する場合は、改めて投与開始前の評価を実施した上で投与を開始する。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 来院時期は±2 週間とする。また、12 週の来院前に当該被験者の第Ⅱ/Ⅲ相試験のデータの仮固定が済んでいることを確認する。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。なお、第Ⅱ/Ⅲ相試験の被験者ごとのデータの仮固定が当該被験者の 12 週の来院前に済んでいることを確認すること。

c 追跡時（投与終了後 4 週）：被験者の安全追跡のために可能な限り治験薬の最終服用後 4 週後（±7 日）に来院してもらい行う。電話で確認することも可（この場合、有害事象、併用薬の確認のみ）。

d 現病歴とは詳細な GNE ミオパチー治療歴。これらの項目は第Ⅱ/Ⅲ相試験のデータを使用する。

e 安全性評価項目（臨床検査の項目）でもある。

f アセノイラミン酸濃度のトラフ値を測定する。

g 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。

h 延長試験開始時（第Ⅱ/Ⅲ相試験の 48 週）、24、48、72 週の診察は神経学的検査も含めひと通り実施する。他の来院時は簡易診察を行う。

i C-SSRS については、延長試験開始時は第Ⅱ/Ⅲ相試験の 48 週の様式を使用する。他の評価時とアンケート様式は同じである。

j 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。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

本試験に組み入れられた被験者の内訳を図 2.7.6.2.2-1 に示した。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を完了した 19 例（SA-ER 群 15 例、プラセボ群 4 例）全例が本延長試験への参加に同意し登録され、治験薬が投与された。19 例のうち 18 例は治験を完了したが、1 例（被験者番号 Q*）は被験者からの中止申し入れにより治験を中止した。中止申し入れは原疾患の進行により来院が困難との理由からであった。

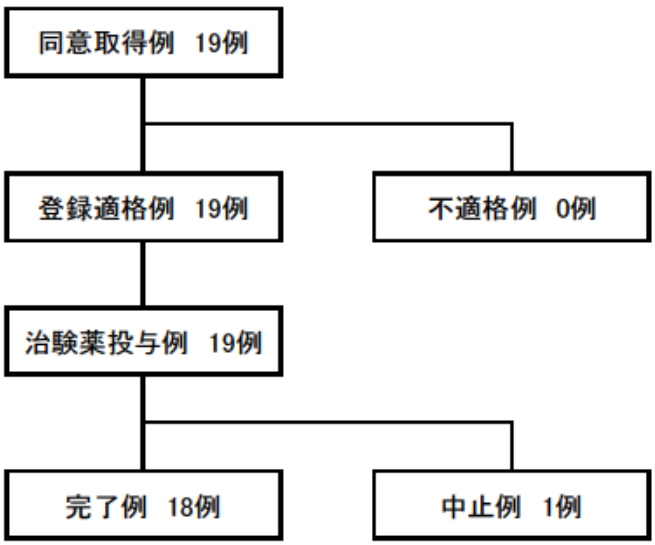


図 2.7.6.2.2-1 被験者の内訳

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.2.2.2 被験者背景

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 2.7.6.2.2-1 に示した（PPS 及び SP も FAS と同一）。

表 2.7.6.2.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性

年齢	平均値±標準偏差(例数)	41.0±6.1 (19)
	＜30 歳	1(5.3)
	30－＜40 歳	8(42.1)
	≧40 歳	10(52.6)
性別	男	7(36.8)
	女	12(63.2)
体重	平均値±標準偏差(例数)	62.35±14.42(19)
	＜50 kg	7 (36.8)
	50－＜60 kg	0 (0.0)
	60－＜70 kg	6 (31.6)
	≧70 kg	6 (31.6)
身長	平均値±標準偏差(例数)	165.61±8.83(19)
第Ⅱ/Ⅲ相試験投与群	SA-ER 群	15(78.9)
	プラセボ群	4(21.1)
6 分間歩行試験の歩行距離	平均値±標準偏差(例数)	323.4±104.1
	＜200 m	1 (5.3)
	≧200 m	18(94.7)

2.7.6.2.2.3 有効性

FAS（19 例）を対象とした結果を以下に示した。

2.7.6.2.2.3.1 主要評価項目

主要評価項目は、上肢筋力合計点数の第Ⅱ/Ⅲ相試験治験薬投与開始前から本試験最終評価時点の変化量とした。

上肢筋力合計点数の最終評価時点の変化量を、第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に表 2.7.6.2.2-2 に示した。最終評価時点の第Ⅱ/Ⅲ相試験開始前からの変化量の平均値（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。

表 2.7.6.2.2-2 上肢筋力合計点数の最終評価時点の変化量（kg）

投与群[注)]	平均値±標準偏差（例数）	最小値	中央値	最大値	P 値*
SA-ER 群	-3.48±4.90 (15)	-14.4	-3.25	4.4	0.1324
プラセボ群	-8.10±6.38 (4)	-17.1	-6.55	-2.2	

注）投与群は第Ⅱ/Ⅲ相試験実施時の投与群。本試験中は全例に SA-ER 錠を投与。
*）P 値は SA-ER 群とプラセボ群の第Ⅱ/Ⅲ相試験開始前からの変化量についての t-検定

上肢筋力合計点数の第Ⅱ/Ⅲ相試験開始前からの変化量の平均値は、SA-ER 群では第Ⅱ/Ⅲ相試験期間終了時点で-0.08 kg、本試験期間の最終評価時点では-3.48 kg 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 であった。また、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り、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、最終評価時点にても、なお認めた（図 2.7.6.2.2-2）。

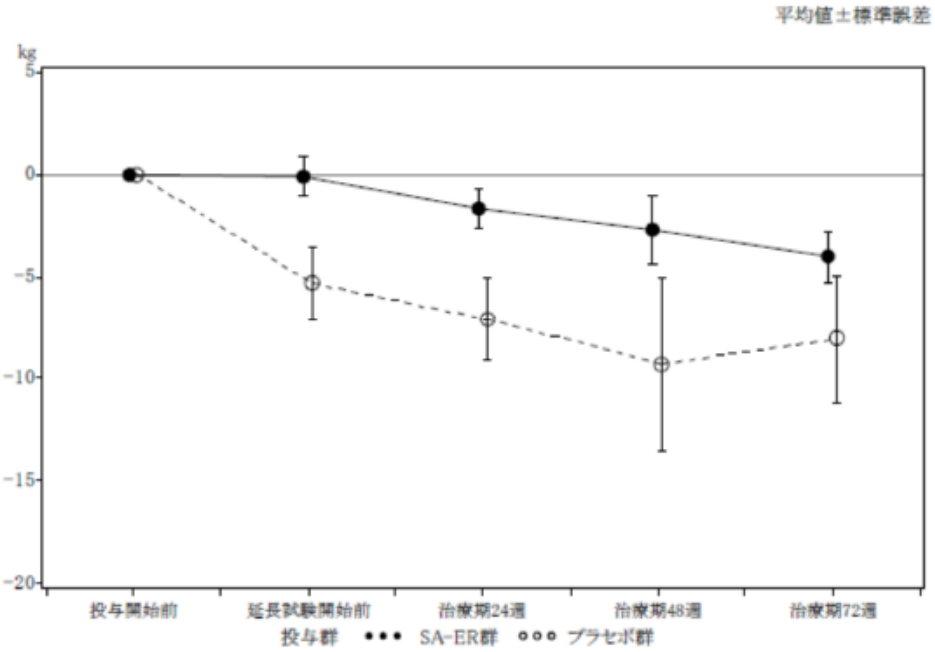


図 2.7.6.2.2-2 上肢筋力合計点数の変化量の推移

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

本試験期間中、上肢筋力合計点数の平均値は低下し、最終評価時点の 19 例の本試験開始前からの変化量の平均値（標準誤差）は-3.27 kg（0.99）であった。

第Ⅱ/Ⅲ相試験での SA-ER 群（15 例）を対象に、また、FAS 全例を対象に、変化量を応答変数、第Ⅱ/Ⅲ相試験治験薬投与開始前値を共変量、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ところ、治療期 72 週時点の変化量の推定値（95%信頼区間）は、SA-ER 群で-4.05 kg（-5.43～-2.68）、FAS 全例で-4.51 kg（-5.83～-3.18）であった。

サブグループ解析として、明らかに上肢筋力合計点数の異常な低下を示した 2 例（SA-ER 群：被験者番号 R* の 1 例、プラセボ群：被験者番号 G* の 1 例）を除いた群で上記と同様の解析を行った。最終評価時点の変化量の平均値（標準誤差）は、SA-ER 群で-2.70 kg（1.07）、プラセボ群で-5.10 kg（1.53）であった（表 2.7.6.2.2-3）。

表 2.7.6.2.2-3 サブグループでの上肢筋力合計点数の最終評価時点の変化量（kg）

投与群[注)]	平均値±標準偏差（例数）	最小値	中央値	最大値	P 値*
SA-ER 群	-2.70±4.02（14）	-10.5	-2.80	4.4	0.3454
プラセボ群	-5.10±2.65（3）	-7.4	-5.70	-2.2	

注）投与群は第Ⅱ/Ⅲ相試験実施時の投与群。本試験中は全被験者に SA-ER 錠を投与。明らかに上肢筋力合計点数の異常な低下を示した 2 例（SA-ER 群 1 例、プラセボ群 1 例）を除いて集計した。
*)P 値は SA-ER 群とプラセボ群の第Ⅱ/Ⅲ相試験開始前からの変化量についての t-検定

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.2.2.3.2 副次評価項目

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、坐位立位変換試験点数、負荷上腕挙げ試験点数、膝伸筋の筋力及び 6MWT の総歩行距離のそれぞれについて、第Ⅱ/Ⅲ相試験開始前からの変化量の推移を、第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に図 2.7.6.2.2-3、図 2.7.6.2.2-4、図 2.7.6.2.2-5、図 2.7.6.2.2-6、図 2.7.6.2.2-7、図 2.7.6.2.2-8 及び図 2.7.6.2.2-9 に示した。

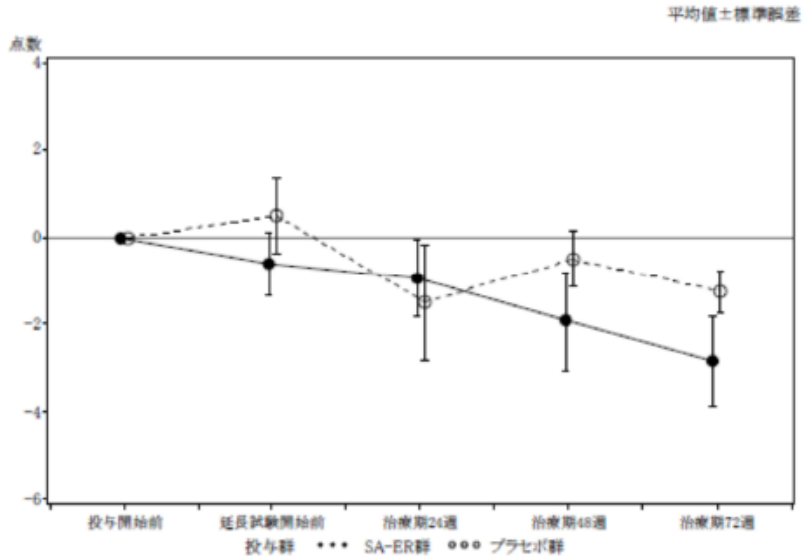


図 2.7.6.2.2-3 GNEM-FAS の動作部分の点数の変化量の推移

注）第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に示す。本試験期間中は全被験者に SA-ER 錠を投与。

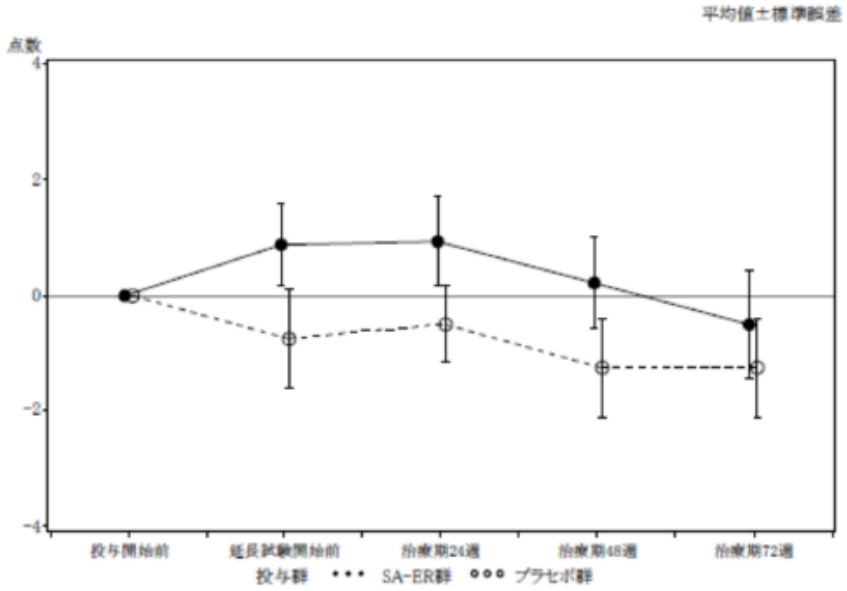


図 2.7.6.2.2-4 GNEM-FAS の上肢部分の点数の変化量の推移

注）第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に示す。本試験期間中は全被験者に SA-ER 錠を投与。

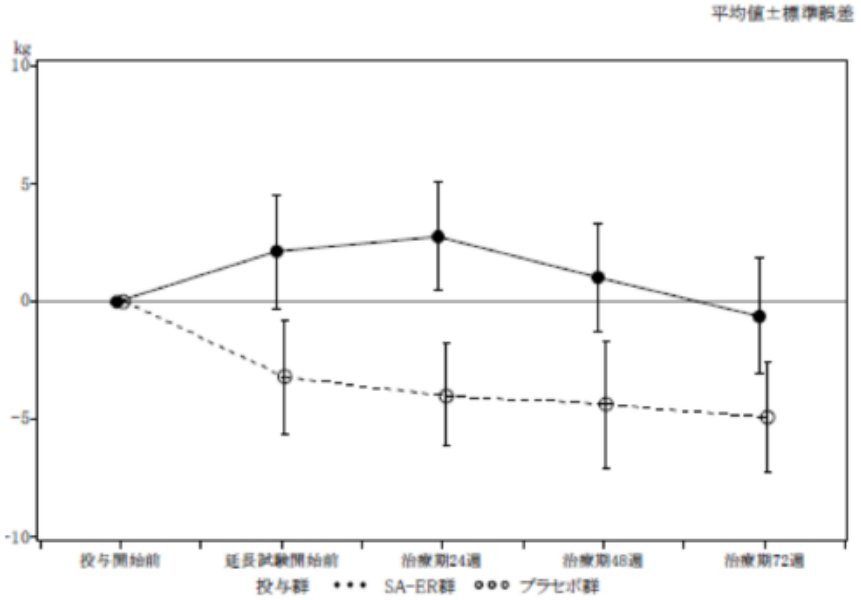


図 2.7.6.2.2-5 下肢筋力合計点数の変化量の推移

注）第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に示す。本試験期間中は全被験者に SA-ER 錠を投与。

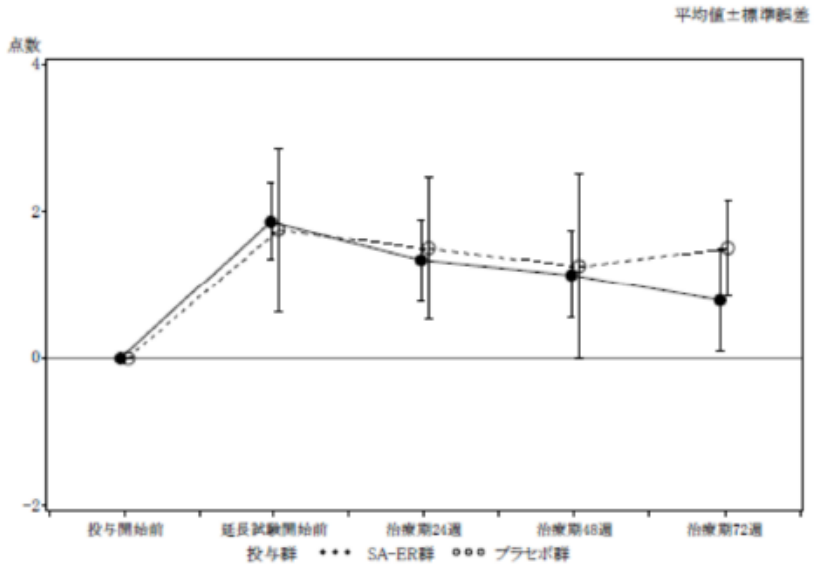


図 2.7.6.2.2-6 坐位立位変換試験点数の変化量の推移

注）第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に示す。本試験期間中は全被験者に SA-ER 錠を投与。

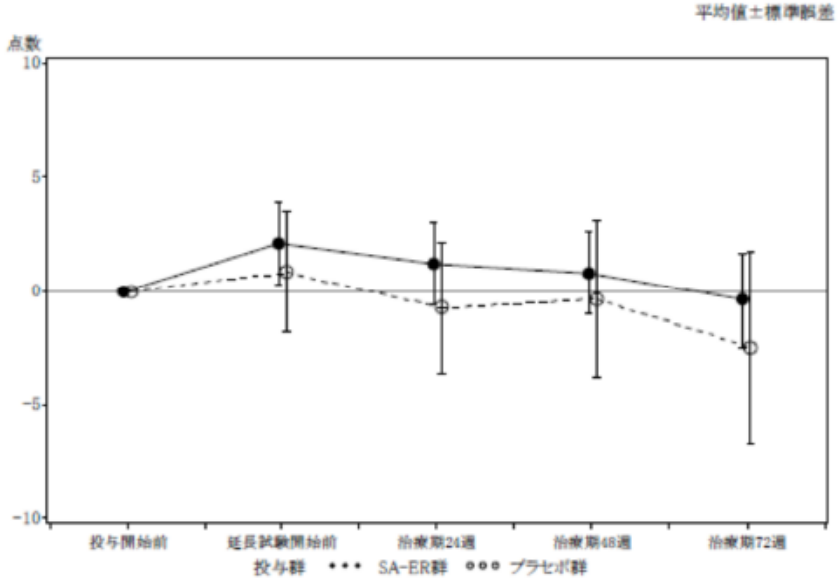


図 2.7.6.2.2-7 負荷上腕挙げ試験点数の変化量の推移

注）第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に示す。本試験期間中は全被験者に SA-ER 錠を投与。

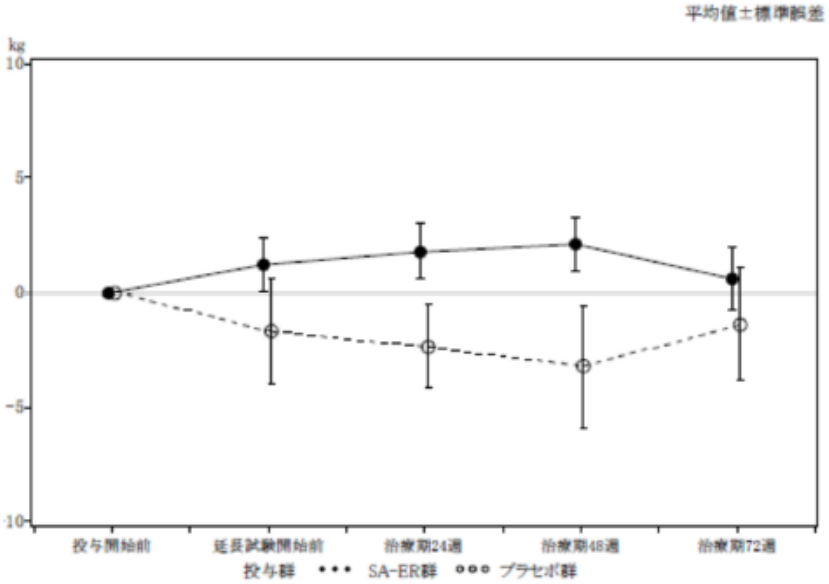


図 2.7.6.2.2-8 膝伸筋の筋力の変化量の推移

注）第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に示す。本試験期間中は全被験者に SA-ER 錠を投与。

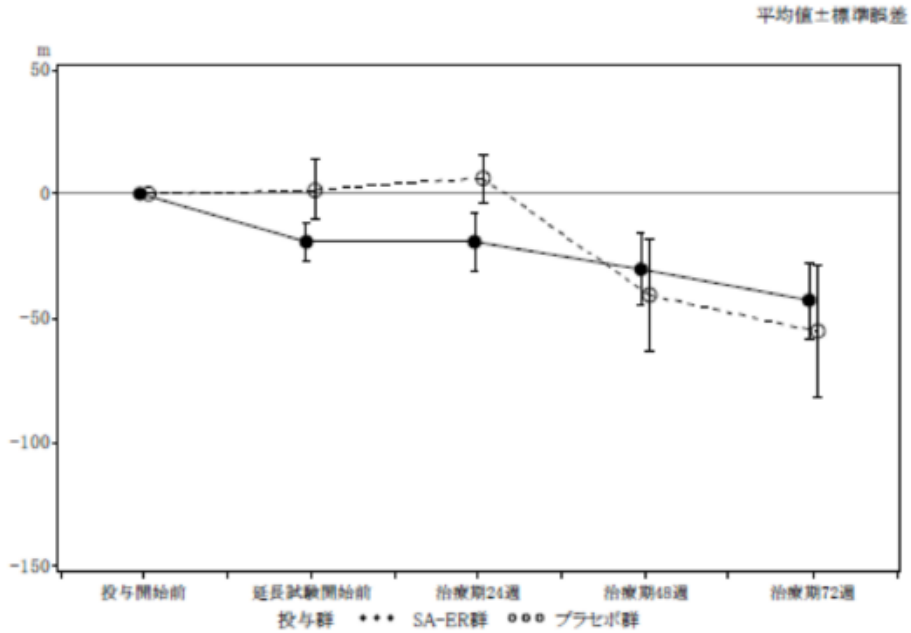


図 2.7.6.2.2-9 6 分間歩行試験の総歩行距離の変化量の推移

注）第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に示す。本試験期間中は全被験者に SA-ER 錠を投与。

2.7.6.2.2.3.3 三次評価項目

GNEM-FAS の総点数、GNEM-FAS の自己管理部分の点数及び INQoL の合計点数のそれぞれについては、第Ⅱ/Ⅲ相試験開始前からの変化量の推移を、血清中 CK 濃度及び血清中遊離アセノイラミン酸濃度については、第Ⅱ/Ⅲ相試験開始前からの測定値の推移を、第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に図 2.7.6.2.2-10、図 2.7.6.2.2-11、図 2.7.6.2.2-12、図 2.7.6.2.2-13 及び図 2.7.6.2.2-14 に示した。

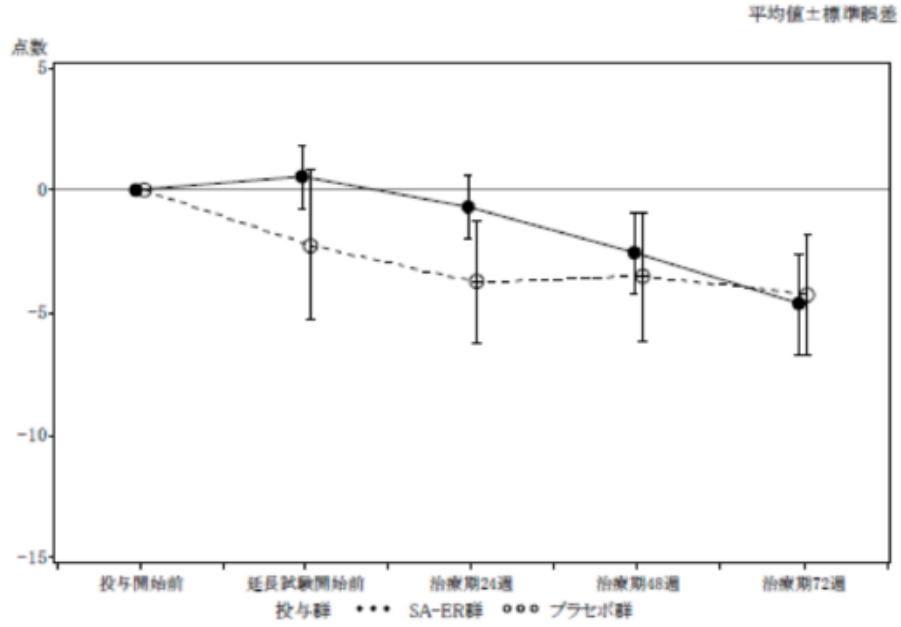


図 2.7.6.2.2-10 GNEM-FAS の総点数の変化量の推移

注）第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に示す。本試験期間中は全被験者に SA-ER 錠を投与。

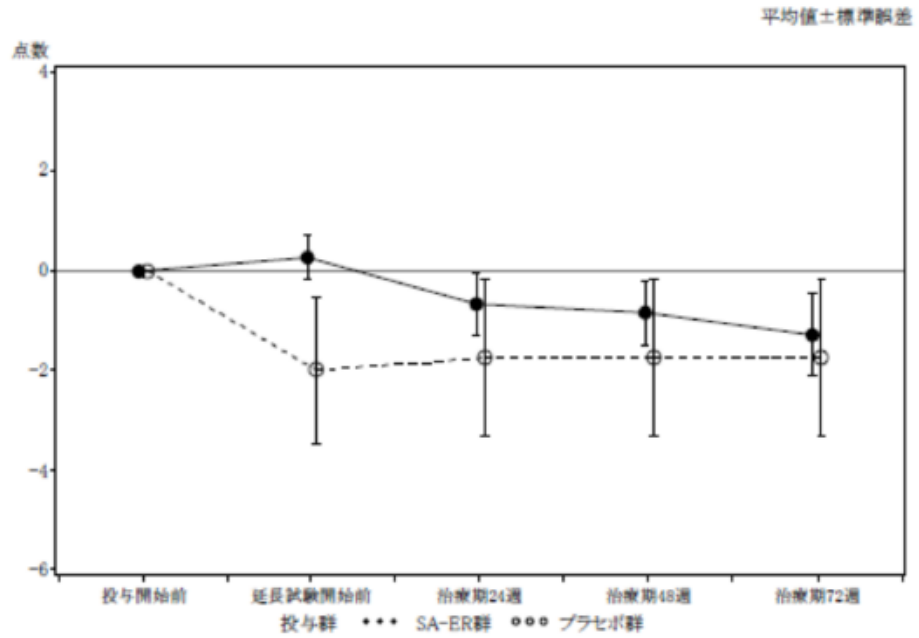


図 2.7.6.2.2-11 GNEM-FAS の自己管理部分の点数の変化量の推移

注）第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に示す。本試験期間中は全被験者に SA-ER 錠を投与。

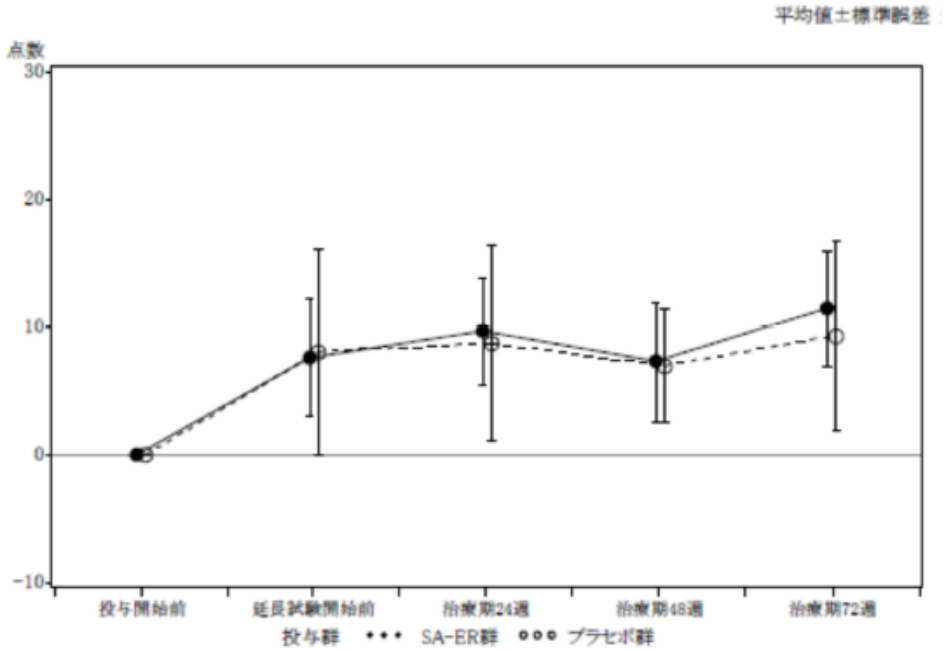


図 2.7.6.2.2-12 INQoL の合計点数の変化量の推移

注）第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に示す。本試験期間中は全被験者に SA-ER 錠を投与。

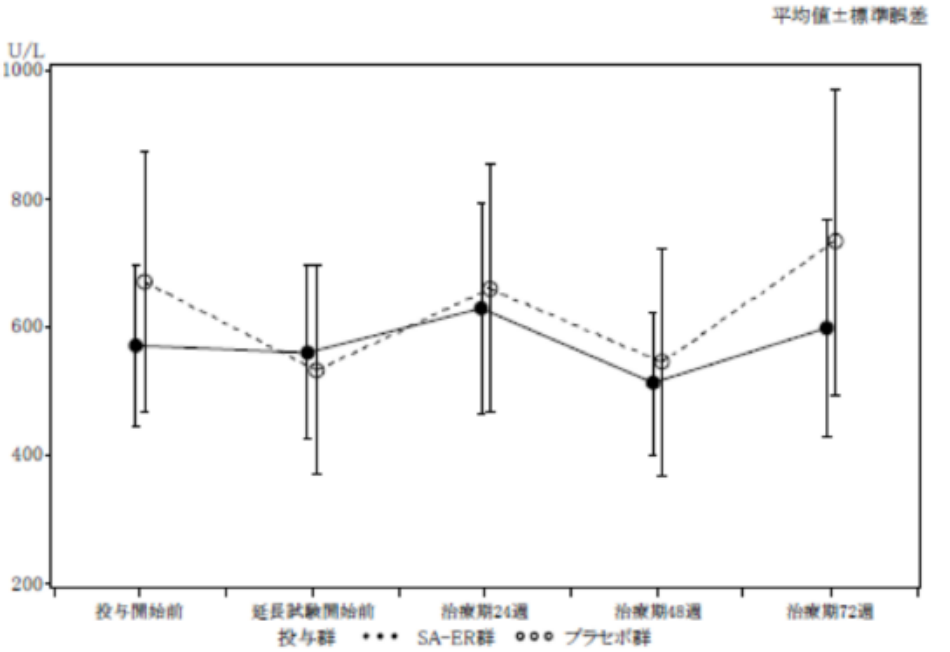


図 2.7.6.2.2-13 血清中 CK 濃度の推移

注）第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に示す。本試験期間中は全被験者に SA-ER 錠を投与。

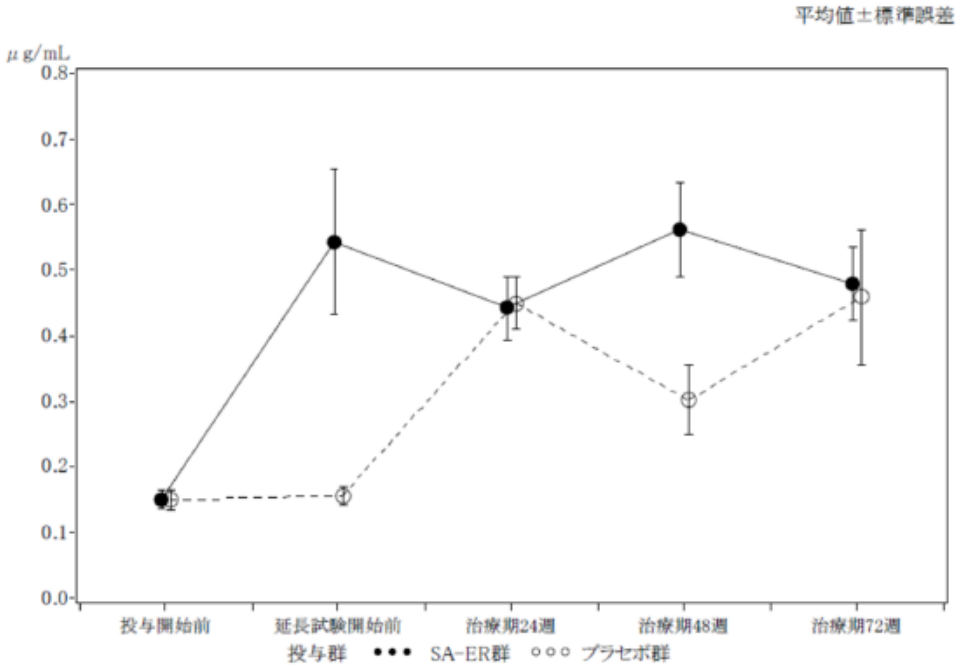


図 2.7.6.2.2-14 血清中遊離アセノイラミン酸濃度（トラフ値）の推移

注）第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与群別に示す。本試験期間中は全被験者に SA-ER 錠を投与。

2.7.6.2.2.4 安全性

登録した 19 例全例に治験薬を投与し、19 例全例を安全性解析対象集団（SP）とした。19 例のうち 18 例は 72 週間の投与を完了した。被験者の申し入れにより治験を中止した 1 例は、原疾患の進行により来院が困難となり、治験薬投与開始 456 日目に治験薬投与を中止した。本被験者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験で SA-ER 群であったため、第Ⅱ/Ⅲ相試験で 48 週間、本試験で 65 週間、計 113 週間 SA-ER 錠を服用した。

72 週間の投与を完了した 18 例のうち 14 例（第Ⅱ/Ⅲ相試験で SA-ER 群：SA-ER 錠を 48 週間服用）は SA-ER 錠を計 120 週間服用し、4 例（第Ⅱ/Ⅲ相試験でプラセボ群）は SA-ER 錠を 72 週間服用した。

治験薬を投与した 19 例のうち、有害事象を 15 例に 77 件認めた（表 2.7.6.2.2-4、表 2.7.6.2.2-5）。発現例数が多い順に、ウイルス性上気道感染（7 例 8 件）、転倒（6 例 12 件）、挫傷（4 例 10 件）を認め、頭痛、感覚鈍麻、軟便、関節痛、末梢性浮腫を各 2 例 2 件認めた。重症度別では、グレード 3（重度）以上の有害事象は認めず、グレード 2（中等度）の有害事象を 8 例に 19 件認めた。

治験薬との因果関係がありと判断した有害事象（副作用）は 4 例に 5 件認めた（表 2.7.6.2.2-6）。軟便を 2 例 2 件、便秘を 1 例 1 件認め、その他に尿中蛋白陽性と尿中ケトン体陽性を各 1 件認めた（同一被験者、治験薬投与終了日に発現）。いずれも重症度はグレード 1（軽度）で、治験薬投与終了後 4 週までに消失又は回復した。

重篤な有害事象として大腸ポリープ切除を 1 例に認めた。大腸ポリープは第Ⅱ/Ⅲ相試験の治験薬（SA-ER 群）投与中に指摘され、経過観察中であった。被験者が切除を希望し、切除の

ため入院を要したことから重篤な有害事象とした。本治験薬投与でこれまで大腸ポリープ発現の報告がないこと、及び大腸ポリープの病態を考え、大腸ポリープと治験薬との因果関係はないと考えた。

治験薬投与の中止又は中断（休薬）を必要とする有害事象は認めなかった。

体重及びバイタルサインには、臨床的に問題となる変動はなく、個々の被験者にても、有害事象に該当する変動は認めなかった。12 誘導心電図も有害事象に該当する所見は認めず、自殺念慮及び関連行動を示唆する所見も認めなかった。

以上の結果、SA-ER 錠は、長期投与での安全性に大きな問題はなく、安全性が高い薬剤と考えた。

表 2.7.6.2.2-4 有害事象の要約

解析対象例数		n=19
有害事象	発現例数	15（78.9）
	割合の 95%信頼区間	（54.4，93.9）
副作用[注)]	発現例数	4（21.1）
	割合の 95%信頼区間	（6.1，45.6）
重篤な有害事象	発現例数（%）	1（5.3）
重篤な副作用	発現例数（%）	0（0.0）
治験治療を中止した有害事象	発現例数（%）	0（0.0）
治験治療を中止した副作用	発現例数（%）	0（0.0）

注）副作用：本治験薬との因果関係が「関連あり」「多分関連あり」及び「関連の可能性あり」と判定された事象

表 2.7.6.2.2-5 有害事象の発現頻度

SOC/PT	n=19		
	発現件数	発現例数	発現率%
有害事象	77	15	78.9
感染症及び寄生虫症	14	11	57.9
口角口唇炎	1	1	5.3
胃腸炎	1	1	5.3
麦粒腫	1	1	5.3
歯周炎	1	1	5.3
咽頭炎	1	1	5.3
副鼻腔炎	1	1	5.3
ウイルス性上気道感染	8	7	36.8
精神障害	1	1	5.3
不眠症	1	1	5.3
神経系障害	4	4	21.1
頭痛	2	2	10.5
感覚鈍麻	2	2	10.5
血管障害	1	1	5.3
内出血	1	1	5.3
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	1	5.3
アレルギー性鼻炎	1	1	5.3
胃腸障害	9	7	36.8
腹痛	1	1	5.3
バレット食道	1	1	5.3
便秘	1	1	5.3
下痢	1	1	5.3

SOC/PT	n=19		
	発現件数	発現例数	発現率%
腸炎	1	1	5.3
胃炎	1	1	5.3
顎下腺腫大	1	1	5.3
軟便	2	2	10.5
皮膚及び皮下組織障害	4	3	15.8
湿疹	1	1	5.3
汗疹	1	1	5.3
発疹	1	1	5.3
皮膚剥脱	1	1	5.3
筋骨格系及び結合組織障害	6	5	26.3
関節痛	2	2	10.5
筋肉痛	1	1	5.3
頚部痛	1	1	5.3
関節周囲炎	1	1	5.3
腱鞘炎	1	1	5.3
一般・全身障害及び投与部位の状態	3	3	15.8
末梢性浮腫	2	2	10.5
疼痛	1	1	5.3
臨床検査	1	1	5.3
尿中蛋白陽性	1	1	5.3
尿中ケトン体陽性	1	1	5.3
傷害、中毒及び処置合併症	31	9	47.4
足関節部骨折	1	1	5.3
節足動物咬傷	1	1	5.3
転倒	12	6	31.6
肋骨骨折	1	1	5.3
皮下血腫	1	1	5.3
擦過傷	1	1	5.3
挫傷	10	4	21.1
創傷	1	1	5.3
熱傷	1	1	5.3
筋挫傷	1	1	5.3
外傷後点状表皮内出血	1	1	5.3
外科及び内科処理	1	1	5.3
大腸ポリープ切除	1	1	5.3

事象名：MedDRA/J Ver.20.0
一人の被験者に同一事象が複数件発現した場合は、発現例数を1例として集計

表 2.7.6.2.2-6 副作用の発現頻度

SOC/PT	n=19		
	発現件数	発現例数	発現率%
副作用	5	4	21.1
胃腸障害	3	3	15.8
便秘	1	1	5.3
軟便	2	2	10.5
臨床検査	2	1	5.3
尿中蛋白陽性	1	1	5.3
尿中ケトン体陽性	1	1	5.3

事象名：MedDRA/J Ver.20.0
一人の被験者に同一事象が複数件発現した場合は、発現例数を 1 例として集計

2.7.6.2.3 考察及び結論

GNE ミオパチー被験者を対象としたアセノイラミン酸（SA-ER 錠）の第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 SA-ER 錠 1 日 6 g を 72 週間投与することにより、SA-ER 錠長期投与の安全性、有効性を検討した。本試験の主要評価項目は安全性で、第Ⅱ/Ⅲ相試験の主要評価項目であった上肢筋力合計点数を有効性の主要評価項目とした。第Ⅱ/Ⅲ相試験の SA-ER 群では両試験を通し計 120 週間、プラセボ群では本試験で 72 週間、SA-ER 錠を服用した。

本試験では、重症度がグレード 3（重度）以上の有害事象や治験薬投与の中止又は中断（休薬）を必要とする有害事象は認めなかった。重篤な有害事象として、大腸ポリープ切除を 1 件認めたが、本事象と SA-ER 錠との因果関係はないと判断した。

SA-ER 錠との因果関係がありと判断した有害事象（副作用）は軟便を 2 例 2 件、便秘を 1 例 1 件認め、その他に尿中蛋白陽性と尿中ケトン体陽性を各 1 件（同一被験者に同時期発現）認めた。第Ⅱ/Ⅲ相試験と共通の副作用として便秘を認めた（異なる被験者で発現）。いずれの副作用も安全性に大きな問題はなかったが、便秘や軟便などの胃腸障害の発現に注意する必要がある。以上のことから SA-ER 錠は、長期投与での安全性に大きな問題はなく、安全性が高い薬剤と考えた。

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

一方、第Ⅱ/Ⅲ相試験プラセボ群では、第Ⅱ/Ⅲ相試験終了時点で-5.08 kg、SA-ER 錠に切り替えた本試験の最終評価時点で-8.10 kg であり、本試験期間中の低下の程度は第Ⅱ/Ⅲ相試験期間中に比べ緩やかであった。

また、48 週間の第Ⅱ/Ⅲ相試験終了時点（延長試験開始時点）の上肢筋力合計点数の変化量の 2 群の差は、本試験の最終評価時点にても、なお認めた。

SA-ER 群、プラセボ群ともに、本試験期間中、血清中遊離アセノイラミン酸濃度は SA-ER 群の第Ⅱ/Ⅲ相試験時と同様の推移であったが、第Ⅱ/Ⅲ相試験の SA-ER 群で認めた上肢筋力合計点数の維持効果（上肢筋力の低下阻止）を本試験で確認することはできなかった。この点について以下に考察した。

本疾患の被験者は全体として（平均値では）緩やかに筋力は低下していくが、個々にみれば、増えている例もあれば減っている例もある。ばらつき（ノイズ）の原因としては、プラセボ効果の違い、訓練や測定への慣れの効果の違い、病態の変化、測定日の体調の違いなどを考える。

本剤を初めて服用した場合、その期待感からプラセボ効果も大きいであろうし、訓練や慣れによる効果も大きいと推察する。その結果、第Ⅱ/Ⅲ相試験の SA-ER 群で 48 週までは筋力が維持され、その後緩やかに筋力低下を認めることになったと考えた。また、これらの効果は、プラセボ群にも同じように認められて然るべきである。第Ⅱ/Ⅲ相試験のプラセボ群での 48 週までの低下はこれらの効果を含めた結果であり、これらの効果がなければさらに大きな低下を認めたと考えることができる。その後の延長試験で、SA-ER 錠に切り替えた後にも筋力が低下し続けたのは、投与開始後のこれらの効果が期待できないことと、試験期間を通じて低下の著しい 1 例の影響が大きかったと考える。

以上のように、第Ⅱ/Ⅲ相試験のプラセボ群で本試験期間中（SA-ER 投与）筋力の低下が緩やかになったこと、及び本試験の最終評価時点にても、48 週間の第Ⅱ/Ⅲ相試験終了時（延長試験開始時点）の 2 群の差を、なお認め、48 週間の SA-ER 投与の効果が維持されていたことは、本薬の有効性のあらわれと考えた。すなわち、本試験期間中に筋力低下を認めたように、本剤は病態改善や進行を完全に抑制できるものではないが、進行抑制作用を示すと考えた。この病態進行抑制効果については、これまでの、海外比較試験のプラセボ群の推移や自然経過観察試験の推移と比較検討する必要があると考える。

2.7.6.3 国内有効性確認試験

（添付資料 5.3.5.1-2）

2.7.6.3.1 試験方法

本治験は、PMDA との[redacted]試験計画により実施した。試験方法の骨子を表 2.7.6.3.1-1 に示した。

表 2.7.6.3.1-1 国内有効性確認試験（jRCT2021200030）の計画骨子

治験の標題	NPC-09 の有効性確認試験
計画書番号	NPC-09-1
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（SA-ER 錠）1 日 6g 48 週間投与の有効性、安全性をプラセボ対照二重盲検比較試験により検討した。
治験デザイン	多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験
対象	GNE ミオパチー（縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）、遺伝性封入体ミオパチー（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 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。遺伝子変異型は本計画では改めて確認しない。 ② 同意取得時に 20 歳以上 50 歳以下の者。性別は問わない。 ③ GNEM-FAS 上肢部分の点数が 24 点以上かつ罹病期間が 5 年以上 15 年以下の者。 ④ 過去数年の徒手筋力検査の結果や握力の測定値から上肢筋力低下が確認できた者又は前治験*に参加している場合は、その後の治験薬非投与時の上肢筋力合計点数**の低下を確認できた者。 ⑤ 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）。 ⑥ 試験に必要な処置や検査を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 ヵ月まで治験責任（分担）医師が指示する有効な避妊をすることに同意した者（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、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、また試験中も追加の妊娠検査を受けることができる者。 ⑨ ⑦、⑧に該当しない女性の場合は、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者。 ⑩ 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自らの意思で文書による同意をした者。
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した。 ① 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を生成するものを含む）をスクリーニング前 60 日以内に摂取した者。 ② 治験薬（アセノイラミン酸又は添加剤）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）医師が判断した者。 ③ 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。

	④　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）。 ⑤　スクリーニング前 30 日以内に他の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他の治験薬又は治験医療器具の使用が予想される者。 ⑥　直ちに外科的介入又は他の治療が必要、あるいは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）医師が判断した者。 ⑦　合併症、自殺念慮あるいは他の症状のために、治療アドヒアランスが悪くなる、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）医師が判断した者。 ⑧　スクリーニング前 16 週以内に 400 mL 以上の献血をした者。 ⑨　アルコール依存と判断された者又は薬物依存のある者。 ⑩　その他、治験責任（分担）医師が不適格と判断した者。	
治験薬	NPC-09(SA-ER 錠)は 1 錠中アセノイラミン酸 500 mg を含有する白色にコーティングされた徐放性製剤である。 アセノイラミン酸プラセボ錠は SA-ER 錠と識別不能なアセノイラミン酸を含まないフィルムコーティング錠である。	
用法・用量	実薬群：アセノイラミン酸錠 500 mg（SA-ER 錠）1 回 4 錠を 1 日 3 回食後（軽食含む）に経口投与する（6 g/日）。投与間隔は約 8 時間が望ましい。 プラセボ群：アセノイラミン酸プラセボ錠を、実薬群と同様に 1 回 4 錠を 1 日 3 回経口投与する。	
投与期間	48 週間	
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を生成するものを含む）の摂取は不可とした。	
有効性評価	主要評価項目（primary endpoint）	主要評価項目は上肢筋力合計点数（UEC 点数）の投与開始前から 48 週時点までの変化量の比較とする。混合効果モデルを用いた経時解析を行い、各投与群の各時点の変化量及びその群間差と 95%信頼区間を推定する。 外れ値の有無や欠測値の取扱いは盲検下レヴューで検討した。
	副次評価項目（secondary endopoint）	重要な副次評価項目 治験責任（分担）医師による総合判定 以下の①～④について、改善・不変・悪化・判定不能（該当せず）のいずれかで判定し、判定理由を明記した。 そして、それらを総合して各被験者での有効性を有効・無効・判定不能のいずれかで判定し、判定理由を明記した。 ①　同意取得前の上肢筋力低下の確認に用いた徒手筋力検査（治験開始前の測定項目に合わせる）、握力の推移と治験開始後を対比し、疾患の進行抑制が得られたか。 ②　本治験開始までの上肢筋力合計点数変化量と、治験開始後を対比し、疾患の進行抑制が得られたか。 ③　上肢筋力合計点数変化量において、国内外の臨床試験で本試験の選択基準と同様な背景因子をもった GNE ミオパチー被験者のうち実薬非投与例***の推移の平均値より低下が小さいかどうか。 ④　その他の副次評価項目にて改善がみられたか。 なお、開鍵前に、症例検討会又は盲検下レヴューで治験責任（分担）医師判定の妥当性を検討し、問題例は治験責任（分担）医師に再確認することとする。 また、投与群別に有効率とその信頼区間を示した。 加えて、治験責任（分担）医師による総合判定有効性を構成する主な評価項目である ①　徒手筋力検査及び握力

		②　上肢筋力合計点数 について、投与群別に、徒手筋力検査は順序カテゴリカルデータとして集計し、握力及び上肢筋力合計点数変化量は要約統計量（平均値、中央値、標準偏差［SD］、95%信頼区間等）を算出した。測定値は、本治験開始までと、治験開始後の投与開始前から最終評価時点までの値を用いた。 その他の副次評価項目 以下の項目の投与開始前から 48 週時点までの変化量とする。 ・ GNEM-FAS の上肢部分の点数 ・ 上肢筋力合計点数を構成する握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋の筋力：両側の筋力の平均値（kg） ・ 膝伸筋の筋力：両側の筋力の平均値（kg） ・ GNEM-FAS の動作部分の点数 ・ GNEM-FAS の自己管理部分の点数 ・ GNEM-FAS の総点数 このうち、GNEM-FAS の上肢部分の点数については、外れ値の検討と欠測値の扱いについて、上述の主要評価項目と同じ要領にて解析を行った。 また、GNEM-FAS において変化がみられた場合や GNEM-FAS の評価は変わらないが機能や活動に変化を認めた場合は、その詳細を記録し、有効性判定にあたって考慮した。
薬物濃度測定	トラフ（投与前）の血清中総及び遊離アセノイラミン酸濃度（μg/mL）を測定した。	
安全性評価	・ 有害事象及び副作用 ・ 臨床検査、体重、バイタルサイン	
目標症例数	10 例（実薬群：7 例、プラセボ群：3 例。そのうち本剤の前治験に参加していない新規例は 5 例以上。新規例 1 又は 2 例をプラセボ群に割り付ける。）	
治験調整医師	東北大学病院脳神経内科　教授　青木正志	
治験実施期間	2021 年 2 月～2022 年 3 月	

*)　本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅱ/Ⅲ相延長試験

**)　握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋の筋力の合計値（kg）

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

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）				追跡時（投与終了4週後）[c]
			12	24	36	48/ET[a]	
同意取得	x						
被験者情報							
身長	x						
体重	x	x	x	x	x	x	x
前治療薬	x						
併用薬、併用療法	x	x	x	x	x	x	x
現病歴[d]、既往歴、合併症	x[d]						
臨床評価							
筋力計による筋力測定（上肢及び膝伸筋の筋力）	x	x	x	x	x	x	
握力測定及び徒手筋力検査[e]	x	x	x	x	x	x	
GNEM-FAS[f]	x	x	x	x	x	x	
血清中アセノイラミン酸濃度[g]		x	x	x	x	x	
来院間病歴[h]		x	x	x	x	x	x
診察[i]	x	x	x	x	x	x	x
バイタルサイン	x	x	x	x	x	x	
12誘導心電図	x	x		x		x	
臨床検査							
血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査	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	
有害事象		x	x[b]	x	x	x	x
治験薬の処方量		x	x	x	x		
治験薬の服用状況[j]			x	x	x	x	
被験者日誌[k]		x	x	x	x	x	

a スクリーニングは投与開始前28～7日に行う。また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）の評価・検査を可能な限り実施する。

b 来院時期は±5日間とする。被験者の追跡を確認するために、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に可能な限り治験薬の最終服用4週後（±7日）に来院してもらい行う。電話で確認することも可（この場合、有害事象、併用薬の確認のみ）。

d 現病歴とは詳細なGNEミオパチー治療歴。

e 本治験開始前に握力及び徒手筋力検査を実施していた場合に行う。本試験開始前の日常診療で使用してきた握力計がデジタル握力計であった場合に、治験開始後も同じ握力計を使用して測定し、本治験開始前と治験開始後の握力推移の比較に使用してよい。ただし、上肢筋力合計点数を構成する握力の測定も重複して行い、上肢筋力合計点数の算出には、この測定結果を使用する。

f 投与開始前の来院時以降GNEM-FASにおいて変化がみられた場合やGNEM-FASの評価は変わらないが変化を認めた場合は、その詳細を記録する。

g 血清中総アセノイラミン酸及び血清中遊離アセノイラミン酸のトラフ値を測定する。

h 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（即ち転倒）や試験への参加、被験者の安全に支障を来したりする、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。

i 投与開始前、24及び48週の診察は神経学的検査も含めひと通り実施する。他の来院時は簡易診察を行う。

j 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。

k 被験者日誌はスクリーニングから48週/早期終了まで記録するものとする。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

計 14 例の GNE ミオパチー被験者が国内 5 施設にてスクリーニングを受けた。被験者の内訳を図 2.7.6.3.2-1 に示す。全例が試験対象に合致し、無作為に割付けを受け、10 例が 6 g/日、4 例がプラセボに割付けられた。全例が 48 週間の投与を完了した。ただし、SA-ER 群の 1 例は、48 週の来院前に家族が新型コロナウイルスに感染したため、来院が 3 週間遅れとなり、予備の 2 週分の薬剤も投与したが、6 日間未服用期間ののちに 48 週の来院となった。

なお、被験者確保が難しいと予想されたため、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験に参加した者も本治験に参加可としたが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験に参加した 4 例（SA-ER 群 3 例、プラセボ群 1 例）が本治験にも参加することとなった。

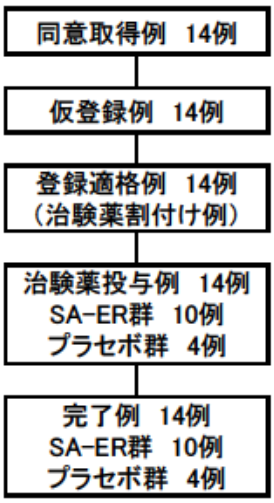


図 2.7.6.3.2-1 被験者の内訳

2.7.6.3.2.2 被験者背景

FAS を対象とした人口統計学的及び投与前値の特徴を表 2.7.6.3.2-1 に示した。SA-ER 群とプラセボ群で性、年齢、体重、罹病期間、上肢筋力合計点数の投与前値など大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.6.3.2-1 人口統計学的及び投与前値の特徴

	SA-ER (n=10)	Placebo (n=4)	Total (n=14)
Sex (n[%])			
Male	3 (30.0)	1 (25.0)	4 (28.6)
Female	7 (70.0)	3 (75.0)	10 (71.4)
Age (years) [a)]			
n	10	4	14
Mean (SD)	41.3 (6.1)	37.0 (6.9)	40.1 (6.4)
Median	40.5	39.5	40.5
Min, Max	32, 50	27, 42	27, 50
Age (years) [a)] (n[%])			

	SA-ER (n=10)	Placebo (n=4)	Total (n=14)
< 40	4 (40.0)	2 (50.0)	6 (42.9)
40 <=	6 (60.0)	2 (50.0)	8 (57.1)
Height (cm)			
n	10	4	14
Mean (SD)	168.10 (8.15)	161.10 (6.54)	166.10 (8.16)
Median	168.10	161.35	166.45
Min, Max	155.8, 181.8	153.2, 168.5	153.2, 181.8
Weight (kg) [b]			
n	10	4	14
Mean (SD)	58.22 (10.18)	55.93 (14.84)	57.56 (11.12)
Median	56.90	49.05	52.75
Min, Max	48.3, 78.3	47.5, 78.1	47.5, 78.3
Medical history (n[%])			
No	6 (60.0)	2 (50.0)	8 (57.1)
Yes	4 (40.0)	2 (50.0)	6 (42.9)
Complication (n[%])			
No	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Yes	9 (90.0)	4 (100.0)	13 (92.9)
Prior medication (n[%])			
No	10 (100.0)	4 (100.0)	14 (100.0)
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Concomitant medication (n[%])			
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes	10 (100.0)	4 (100.0)	14 (100.0)
Concomitant therapy (n[%])			
No	4 (40.0)	1 (25.0)	5 (35.7)
Yes	6 (60.0)	3 (75.0)	9 (64.3)
Duration of illness (years) [c]			
n	10	4	14
Mean (SD)	10.8 (2.6)	10.5 (2.6)	10.7 (2.5)
Median	10.5	11.0	10.5
Min, Max	6, 15	7, 13	6, 15
Age of first GNEM symptom (years) [d]			
n	10	4	14
Mean (SD)	31.4 (6.0)	27.5 (5.1)	30.3 (5.8)
Median	30.5	28.5	30.5
Min, Max	20, 41	21, 32	20, 41
UEC Score at baseline (Pattern: Grip strength of 4kg or less treated as 0kg)			
n	10	4	14
Mean (SD)	32.770 (12.374)	26.550 (8.741)	30.993 (11.495)
Median	27.525	27.025	27.525
Min, Max	19.60,	15.45,	15.45,

	SA-ER (n=10)	Placebo (n=4)	Total (n=14)
	55.40	36.70	55.40
UEC Score at baseline (Pattern: Grip strength of 4kg or less treated as 0kg) (n[%])			
< 25	2 (20.0)	1 (25.0)	3 (21.4)
25 <=	8 (80.0)	3 (75.0)	11 (78.6)
Upper Extremity of GNEM-FAS Score			
n	10	4	14
Mean (SD)	27.4 (2.8)	28.0 (2.2)	27.6 (2.5)
Median	26.5	27.5	27.0
Min, Max	24, 32	26, 31	24, 32
Upper Extremity of GNEM-FAS Score (n[%])			
< 24	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
24 <=	10 (100.0)	4 (100.0)	14 (100.0)
Aceneuramic acid administrated (n[%])			
No	6 (60.0)	3 (75.0)	9 (64.3)
Yes	4 (40.0)	1 (25.0)	5 (35.7)
Investigational medical devices used (n[%])			
No	10 (100.0)	4 (100.0)	14 (100.0)
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

2.7.6.3.2.3 有効性

2.7.6.3.2.3.1 主要評価項目

ベースライン(0 週)からの変化量を目的変数、時点、投与群及び時点と投与群の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより、被験者内の相関を考慮した解析を行い、各投与群の時点別(12 週、24 週、36 週及び 48 週)の上肢筋力合計点数変化量及びその群間差と 95%信頼区間を推定した。表 2.7.6.3.2-2 に示すように、48 週時の上肢筋力合計点数変化量（平均値±標準誤差）は、SA-ER 群で-0.115±1.091 kg、プラセボ群で-2.625±1.726 kg であり、その差及びその 95%信頼区間は 2.510（-1.720～6.740）kgであった。また、図 2.7.6.3.2-2 に上肢筋力合計点数の推移を示した。SA-ER 群は試験期間中低下が抑制されていたが、プラセボ群では低下が認められていた。以上のように、例数が少なく有意差はないものの国内第Ⅱ/Ⅲ相試験と同様な結果が再現できた。

表 2.7.6.3.2-2 ベースライン（0 週）から 48 週までの上肢筋力合計点数変化量の線形混合効果モデルによる解析（FAS）

Treatment Group	Analysis Visit	n	Least Square Mean	Standard Error	Difference in Least Square Mean [a]	95% Confidence Interval for Difference in Least Square Mean [a]		
						Lower		Upper
SA-ER	Week 12	10	0.935	1.091	2.035	-2.195	-	6.265
	Week 24	10	0.840	1.091	1.653	-2.577	-	5.882
	Week 36	10	0.615	1.091	3.365	-0.865	-	7.595
	Week 48	10	-0.115	1.091	2.510	-1.720	-	6.740
Placebo	Week 12	4	-1.100	1.726	-	-	-	-
	Week 24	4	-0.813	1.726	-	-	-	-
	Week 36	4	-2.750	1.726	-	-	-	-
	Week 48	4	-2.625	1.726	-	-	-	-

Pattern: Grip strength of 4kg or less treated as 0kg
The model of MMRM includes treatment group, visit, treatment group*visit as fixed effects and subject as random effect.
Degrees of freedom estimated using Kenward-Roger method.
Not imputed, because there are not missing values at week 48.
a)SA-ER - Placebo

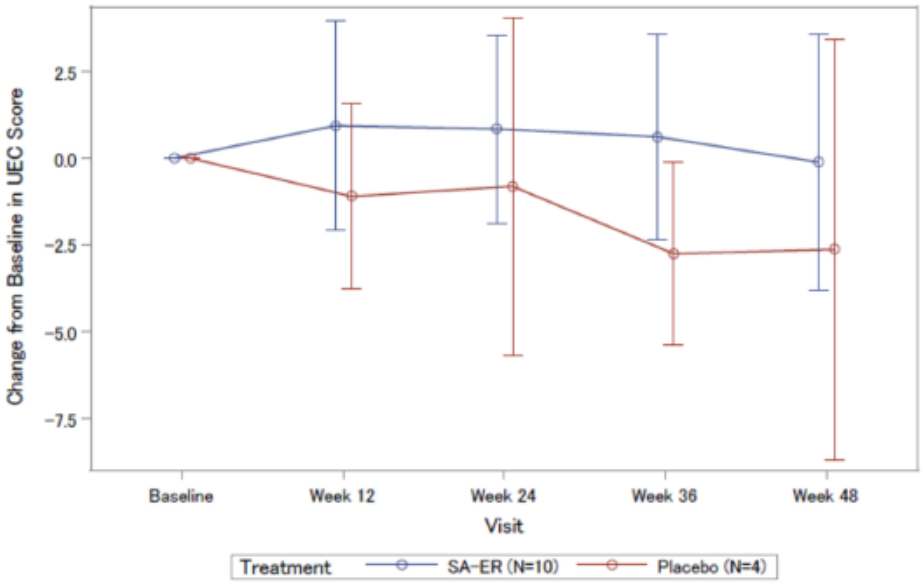


図 2.7.6.3.2-2 上肢筋力合計点数変化量の推移（平均値±標準偏差）

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

2.7.6.3.2.3.2 副次評価項目

（1）　重要な副次評価項目

試験開始以前の徒手筋力検査、握力の推移と治験開始後のそれらとの比較、本治験開始までと治験開始後の上肢筋力合計点数変化量の比較（前治験に参加した 4 例のみ）、治験開始後の上肢筋力合計点数変化量の実薬非投与例の推移の平均値との比較、その他の副次評価項目の 4 項目に基づき判定した治験責任（分担）医師による総合判定の有効率は、SA-ER 群が 70%（7/10 例）、プラセボ群が 50%（2/4 例）であった（表 2.7.6.3.2-3）。

表 2.7.6.3.2-3 治験責任（分担）医師による総合判定

Treatment Group	n	Effective	Ineffective	Undeterminable	Efficacy Rate (%)	95% Confidence Interval for Rate	
						Lower	Upper
SA-ER	10	7	3	0	70.0	34.75	93.33
Placebo	4	2	2	0	50.0	6.76	93.24

(2)　その他の副次評価項目

● GNEM-FAS の上肢部分の点数

上肢筋力合計点数と同様の線形混合効果モデルよる解析結果を図 2.7.6.3.2-3 に示す。試験期間中に GNEM-FAS の上肢部分の点数は SA-ER 群、プラセボ群ともに低下したが、低下量は SA-ER 群が緩やかであった。

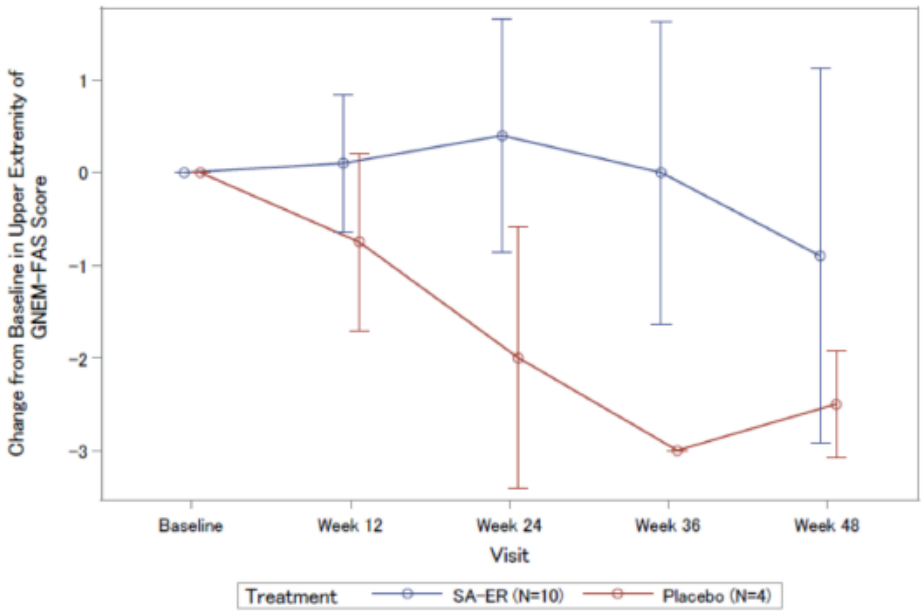


図 2.7.6.3.2-3 GNEM-FAS 上肢部分の点数の変化量の推移（平均値±標準偏差）

● 上肢筋力合計点数を構成する握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋の筋力

図 2.7.6.3.2-4、

図 2.7.6.3.2-5、図 2.7.6.3.2-6 及び図 2.7.6.3.2-7 に示すように、試験期間中に上肢筋力合計点数を構成する握力、肩外転筋、肘屈筋及び肘伸筋の筋力はいずれも SA-ER 群は変化なく、プラセボ群は項目（握力、肘屈筋及び肘伸筋の筋力）により低下した。

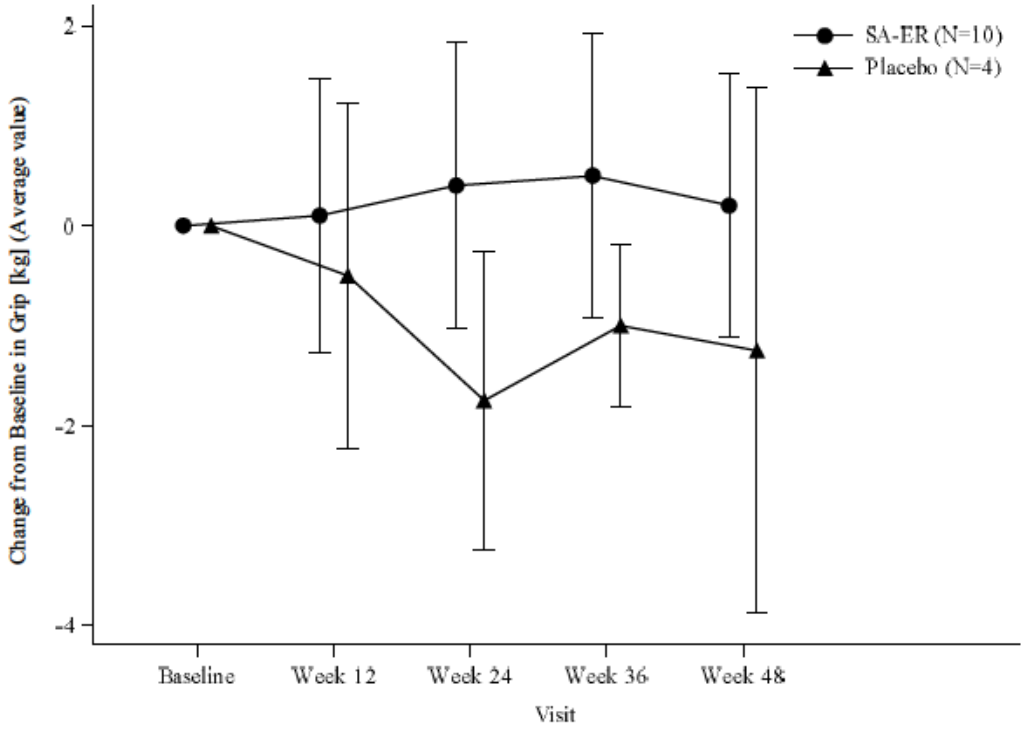


図 2.7.6.3.2-4 握力の変化量の推移（平均値±標準偏差）

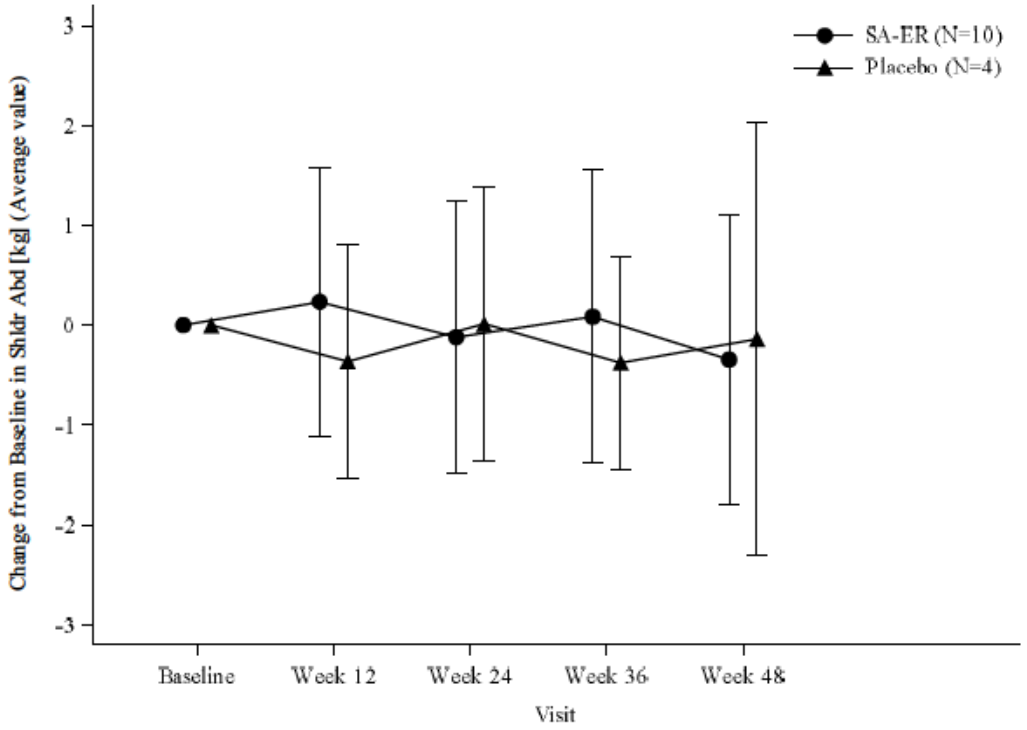


図 2.7.6.3.2-5 肩外転筋の筋力の変化量の推移（平均値±標準偏差）

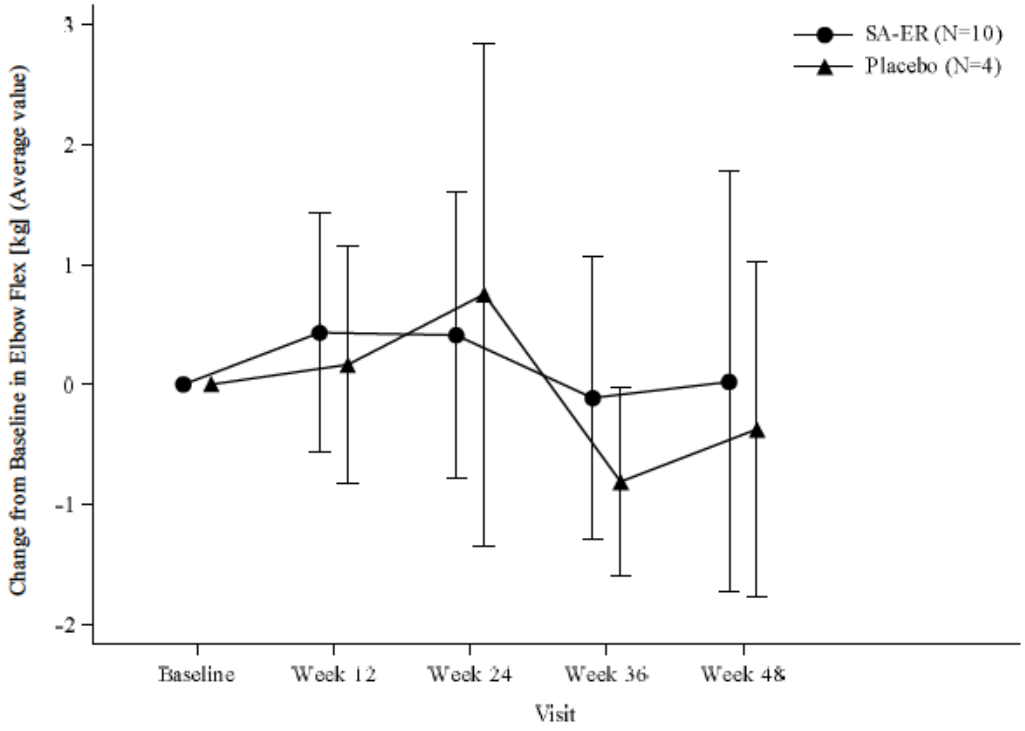


図 2.7.6.3.2-6 肘屈筋の筋力の変化量の推移（平均値±標準偏差）

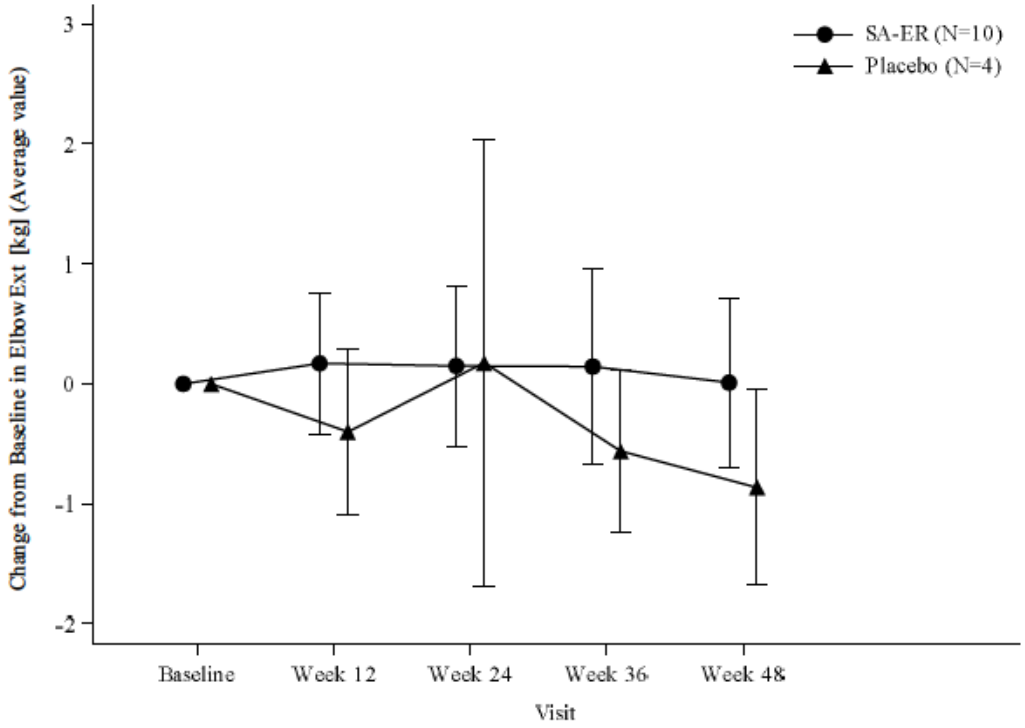


図 2.7.6.3.2-7 肘伸筋の筋力の変化量の推移（平均値±標準偏差）

● 膝伸筋の筋力

図 2.7.6.3.2-8 に示すように、試験期間中に膝伸筋の筋力は両群ともわずかに上昇し、その程度は SA-ER 群の方がやや大きかった。

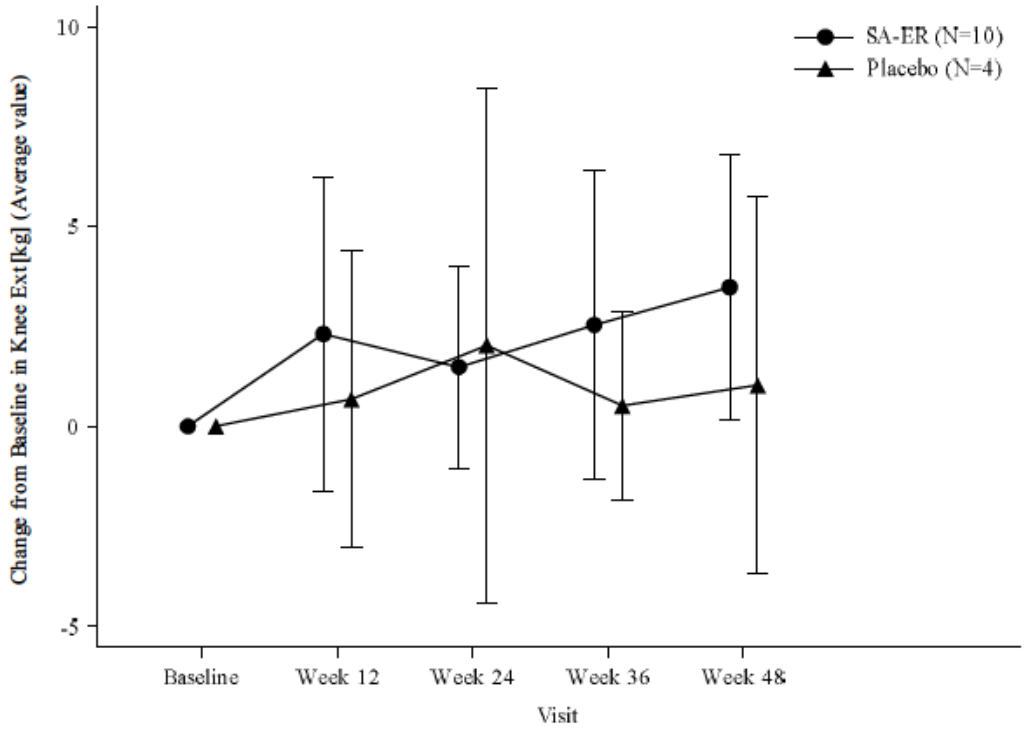


図 2.7.6.3.2-8 膝伸筋の筋力の変化量の推移（平均値±標準偏差）

● GNEM-FAS の動作部分の点数、自己管理部分の点数、総点数

図 2.7.6.3.2-9、図 2.7.6.3.2-10 及び図 2.7.6.3.2-11 に示すように、試験期間中に GNEM-FAS の動作部分では SA-ER 群が不変、プラセボ群が低下、自己管理部分は両群ともわずかに低下、総点数は両群ともに低下したが、SA-ER 群の方が緩やかな低下を示した。

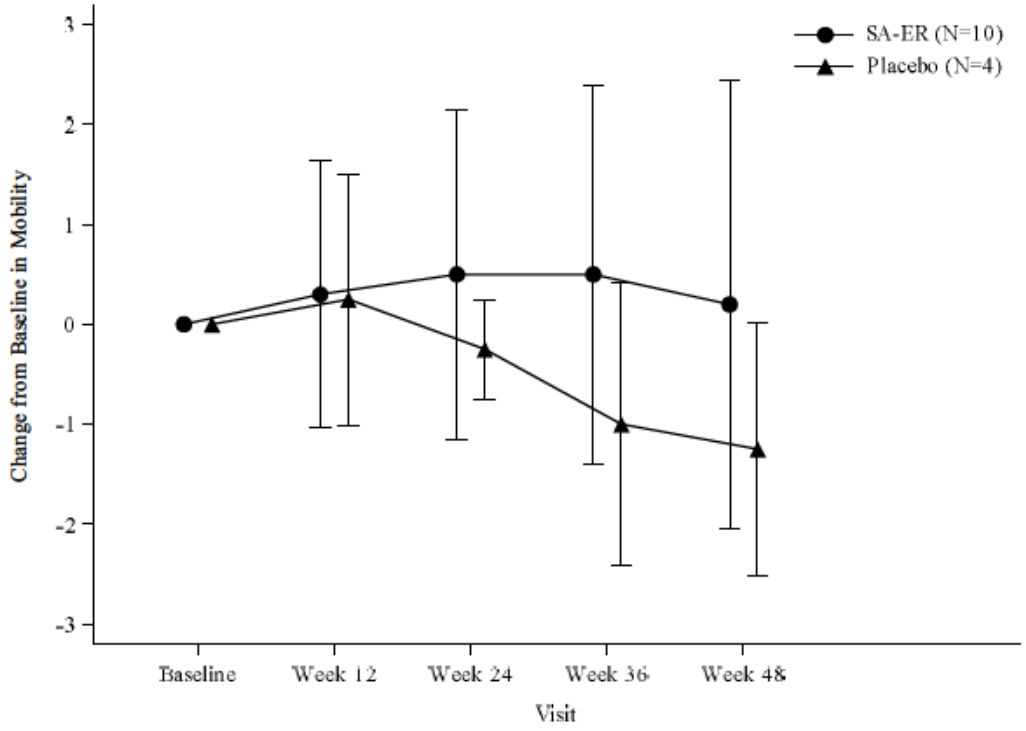


図 2.7.6.3.2-9 GNEM-FAS 動作部分の点数の変化量の推移（平均値±標準偏差）

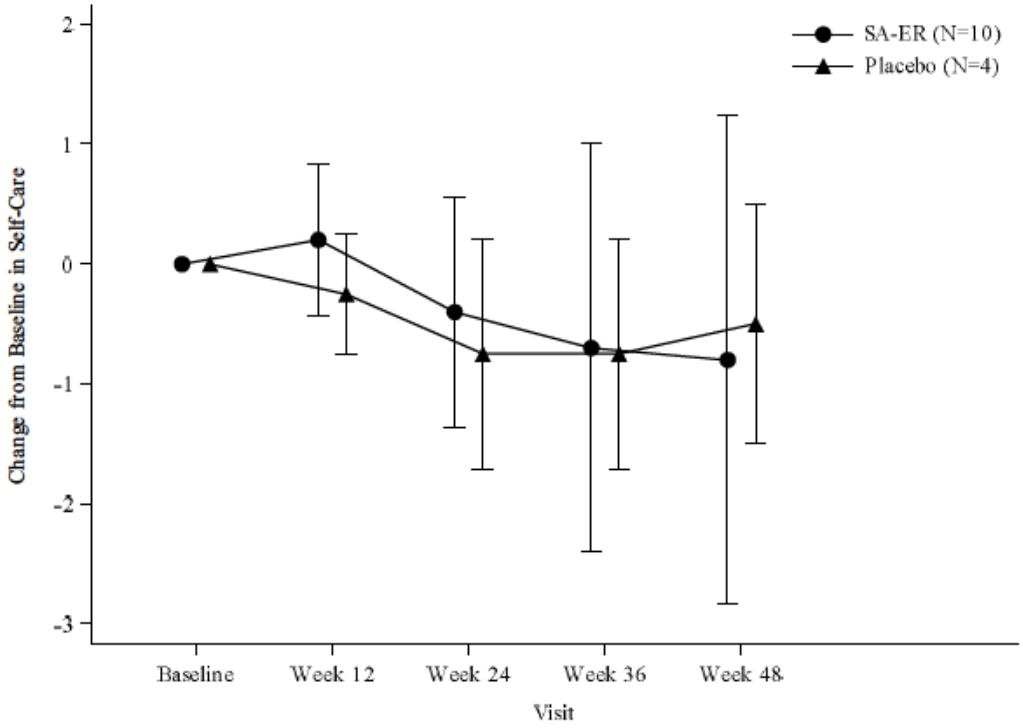


図 2.7.6.3.2-10 GNEM-FAS 自己管理部分の点数の変化量の推移（平均値±標準偏差）

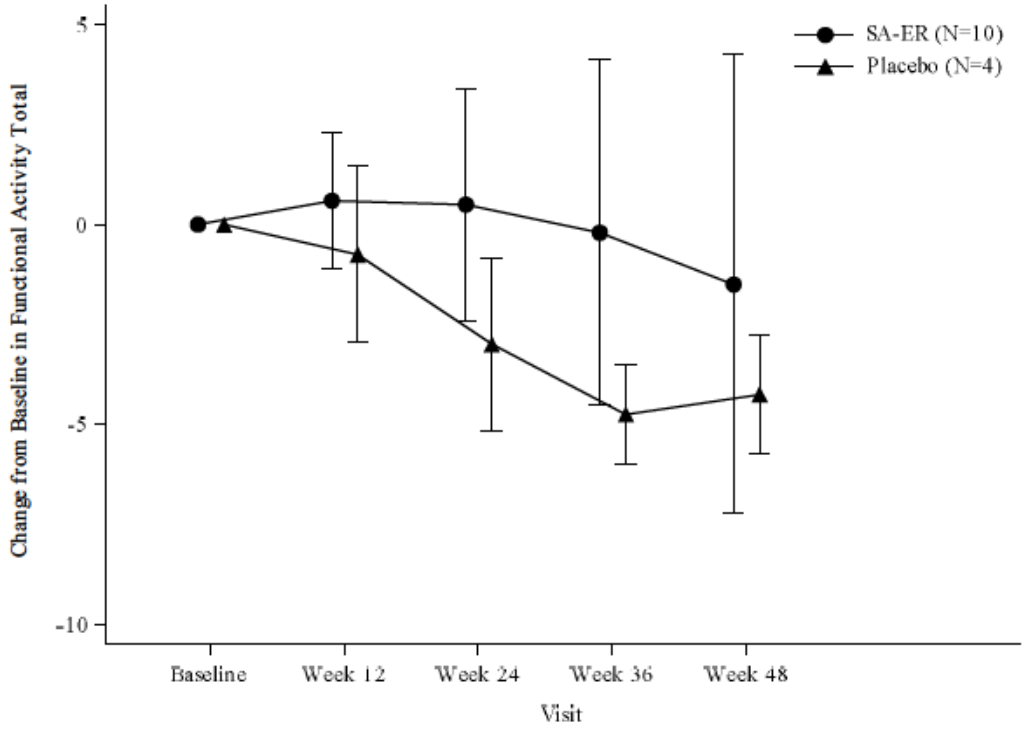


図 2.7.6.3.2-11 GNEM-FAS 総点数の変化量の推移（平均値±標準偏差）

また、被験者からの聞き取りによる症状の変化を表 2.7.6.3.2-4 にまとめた。SA-ER 群に症状の改善例が、プラセボ群に悪化例が多くみられた。

以上のように、本試験においても国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の有効性がおおむね再現される成績となった。

表 2.7.6.3.2-4 被験者からの聞き取りによる症状の変化

投与群	ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48/ET
プラセボ群	A*	特になし	装具が壊れてしまい、歩くのが大変だった。新しいものを利用して、慣らしている感じで違和感がある。	・歩行時に腰痛が発生する。　・歩きにくい感じがする。　・装具がつけにくい。	歩いていると腰が重だるくなる。
	B*	筋力、余り変わっていない。在宅で運動の機会が減っている。腹部症状など無し。	-	寝返りが打ちにくくなって、目が覚めたら足がしびれていることがある。9月に一度左手のしびれ。	手足について特に変わりはない。しびれはその後も出ていない。
	C*	-	8月の末の週ぐらいから、パソコンをうつとき右手が下垂した形でうっている事が増えた。	冬布団にかわり、去年より布団の中で膝を立てるのがやりにくくなった。手で布団を持ち上げたりする必要があったりする。　11/17　転倒した。	手の爪の切りにくさがましたことに気づいた。布団が重いと寝返りがしにくい。
	D*	ベッドから落ちた足を挙げる動作や両足首を挙げる動作、尻上げ動作がややり易くなった。	-	9/20 ごろ　物を最近よく落とすように思う。指の力が弱くなったと感じる。	-

＊新薬承認情報提供時に置換

投与群	ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48/ET
SA－ER群	E*	投薬前に比して 自転車のペダルを踏みこみやすい ブレーキを握りやすい 重い物が持ち上げやすい 歩行時にふらつきにくい キーボードのタイピングもしやすい。	－	－	なし
	F*	聞きとりしたものの、特記なし。	特になし	トイレ後にズボンをはくのが大変になった。 髪洗う時にヘルパーさんがいれば洗ってもらう。	トイレはおろすのはよいが、ズボンをあげるのが大変。 壁のちかくにいないと不安で歩くのが難しい。 洗髪後に水を流すのが、流しきれない。手がまわせない。手首のスナップがきかない。
	G*	入浴と立位での下衣の着衣については、壁に軽くふれる程度の動作あり。	体幹トレーニングがやりやすくなった。	歩くのが早くなったと家族に言われた。	特に変化なし
	H*	歩くのが遅くなってきたし、すぐに疲れちゃう。立位が不安定（転ぶことはないけど）なので、寄りかかりたくなる	ここ最近進んでいる（病気が） 起き上がり時に腕を使うのが大変になっている。 頭より高く物を持ち上げるのも大変です。 上記あり。	－	デニムとか力を入れて履くズボンは大変
	I*	・指が屈曲しにくい気がする。 ・体重増加のためか歩行がおっくうに感じる。	コロナ感染により入院し、その後の運動不足により、少し身体が動きにくいとのこと。屋外で使用するためクラッチステッキを購入した。	－	－
	J*	左手で杖を使ってクツを持ち上げることができるようになった。(手背屈、前腕回内位での肘屈曲が強くなった気がする） 入浴時に足を持ち上げることが大変な時がある。(浴槽の高さまで膝をかかえて高く持ち上げるのが大変)	ここ3ヶ月で、くつをはく等前傾した時に体幹を起こしずらくなった。左足に重心がのりづらくなった。左足関節が固くなった。 7/14～電動車イスでの通勤を開始。起立する時に支持物が必要になった。	9/8~（第2週）ベッドからの立ち上がりが難しくなった。 9/27~（第5週）自宅内の段差で転倒頻度増加 10/11~（第7週）前傾姿勢から上体を起こすことが難しくなった。肘の屈伸がやり難くなった。 10/18~（第8週）歩行時を含め、右足の上げにくさを感じる。 11/1~（第10週）トイレの便座から立ち上がる時の転倒が増加。握力と手首の力は向上又は維持できているような気がした。(カバンを手首だけで持ち上げることはできる） 11/8~（第11週）通勤用カバンを肘屈曲で持ち上げることができなくなった。着替えの際に体幹がふらつき、倒れてしまうことがあった。 11/15~（第12週） 腕を上に上げて物をとる動作がやり難くなった。 11/22~（第13週） 左足の膝から下の筋がかたくなり、歩きにくくなった。	11/27:トイレから立ち上がることが出来ないことが増えた (3W)12/11:全く立ちあがれなくなることがあった 膝歩きがメインになった 膝歩きでも転倒し、体幹の弱さを感じるようになった 以降は膝歩き又は正座で移動になった (5W)12/21:膝歩き中に転倒し、眼窩底骨折 12/22～12/26は自宅で横になっていることが多かった (6W)12/27:仕事再開(目にまだ痛み有) 関節ロックするような体の動き方に方法を変えて、家の中ならわずかに立ち上がり、歩行ができるようになった ベストポジションバー(つっぱり手すり)を導入した ただし、杖で歩くことは変わらず困難 右の上腕二頭筋の弱さに気づく 書字がつらくなる (7W)1/3～:杖歩行が職場でも(屋外)困難になった(不可) 1/17(9W)～:寝返りがかなり努力性になり、大変に感じることが増えた 2/7(12W)～:本やペット

＊新薬承認情報提供時に置換

投与群	ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48/ET
					ボトル(500ml)が重く感じるようになった 上衣の更衣動作が大変に感じることがふえた イスに座っていても体幹が弱いためバランスをくずすことが増えた
	K*	-	-	-	-
	L*	以前よりも日常生活で疲れにくくなった。食事中の疲労も減ったこともあり、食事量が増え、体重が増えた。家事でも疲れが減り、休みを入れずに進められるようになった。 具体的に、朝食後、食器の片づけ、テーブル拭き、そうじ機、トイレ、風呂そうじ、洗濯物が休みなく一気にできるようになった。 以前は、洗濯物の前に休憩が必要だった。	HAL 実施後、疲れにくくなった。膝伸展がしやすくなった。以前は、HAL後はぐったりするくらい疲れてた。家事をしていても連続でできるようになってきた。ホイスト使いながら HAL（10 分 x 3 セット）、1 クール：9 回（1 週 2 回）	HAL は今回はやってない。（前回から）ジャムのびんが開けられた。	ジャムのびんをねばらず開けられるようになった。 通院リハ先で立ち上がりが少し遅くなった。 体力的に少し余裕が出てきた。
	M*	-	-	-	-
	N*	右手指が少し動かしやすくなって、握る力が強くなった気がするとの日記記載あり。	6 月頃より、毎回ではないが、ペットボトルのふたを開ける動作がしやすくなった。	10 月上旬より両手とも動かしやすくなった。足も少し軽く感じるようになった。	-

2.7.6.3.2.4 血清中アセノイラミン酸濃度

試験期間中の血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移を図 2.7.6.3.2-12 に示す。プラセボ群ではほとんど変化なく推移したが、SA-ER 群では明らかな上昇が認められた。

また、試験期間中の血清中総アセノイラミン酸濃度の推移を図 2.7.6.3.2-13 に示す。SA-ER 群、プラセボ群のいずれも大きな変化なく推移した。

＊新薬承認情報提供時に置換

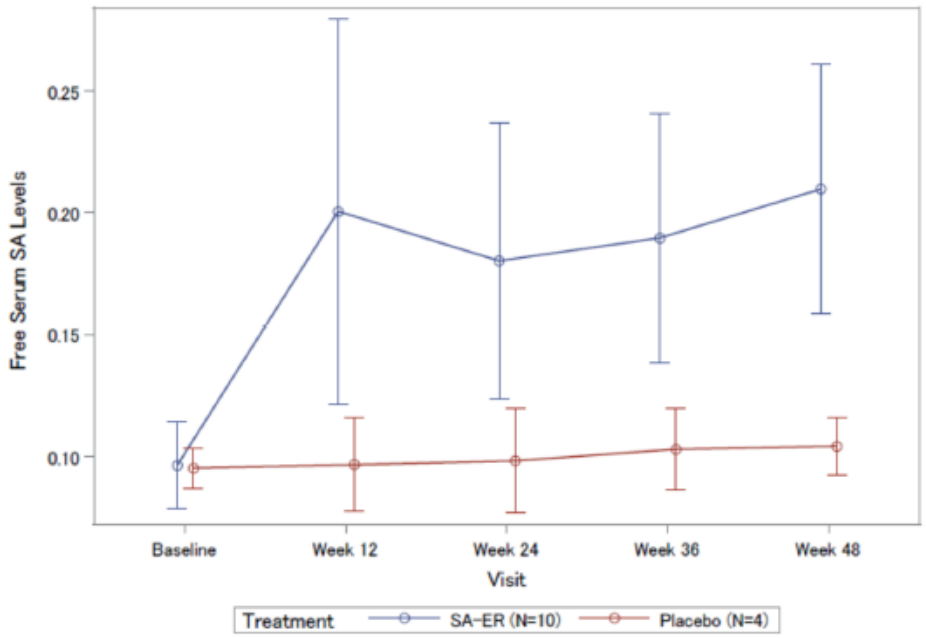


図 2.7.6.3.2-12 血清中遊離アセノイラミン酸濃度の推移
（平均値±標準偏差、単位：μg/mL）

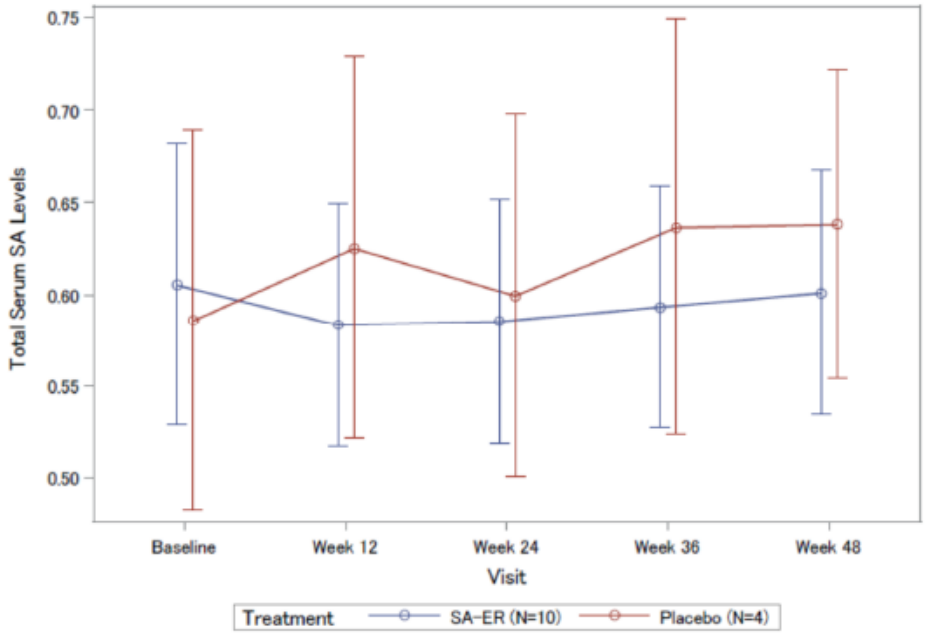


図 2.7.6.3.2-13 血清中総アセノイラミン酸濃度の推移（平均値±標準偏差、単位：μg/mL）

2.7.6.3.2.5 安全性

表 2.7.6.3.2-5 に有害事象の要約を示した。1 件以上の有害事象発現例は SA-ER 群で 90%（9/10 例）、55 件、プラセボ群で 100%（4/4 例）、17 件であった。重篤な有害事象は SA-ER

群の COVID-19 の 1 例 1 件、プラセボ群の甲状腺乳頭癌の 1 例 1 件であり、いずれも薬剤との因果関係なしと判定された。SA-ER 群の死亡例はなく、治験を中止することになった有害事象もなかった。

表 2.7.6.3.2-5 有害事象の要約

	SA-ER (n=10) n (%) [Number of Events]	Placebo (n=4) n (%) [Number of Events]
Any adverse event	9 (90.0) [55]	4 (100.0) [17]
Any adverse drug reaction	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Serious		
Adverse events	1 (10.0) [1]	1 (25.0) [1]
Adverse drug reactions	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Leading to death		
Adverse events	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Adverse drug reactions	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Leading to drug withdrawn		
Adverse events	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Adverse drug reactions	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]

表 2.7.6.3.2-6 に個々の有害事象の発現例数及び件数を示した。

SA-ER 群の 2 例以上にみられた有害事象はドライアイ、下痢、胃食道逆流性疾患、発熱、免疫反応、上咽頭炎であった。このうち下痢、発熱、免疫反応、上咽頭炎はプラセボ群でもみられた。免疫反応はすべてコロナウイルスワクチン接種の副反応である。重篤な有害事象は上述の 2 件のみで、他の有害事象はすべて軽度又は中等度であった。胃腸障害は SA-ER 群が 6 例に 19 件、プラセボ群が 2 例に 5 件、筋骨格系及び結合組織障害が SA-ER 群で 2 例に 8 件、プラセボ群ではみられず、いずれも SA-ER 群に多かったが、薬剤との因果関係ありと判定された有害事象は 1 件もなかった。以上のように問題となる有害事象は特に認めなかった。

表 2.7.6.3.2-6 個々の有害事象の発現例数及び件数

System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	SA-ER (n=10) n (%) [Number of Events]	Placebo (n=4) n (%) [Number of Events]
合計	9 (90.0) [55]	4 (100.0) [17]
耳及び迷路障害	1 (10.0) [1]	0
回転性めまい	1 (10.0) [1]	0
眼障害	2 (20.0) [2]	0
ドライアイ	2 (20.0) [2]	0
胃腸障害	6 (60.0) [19]	2 (50.0) [5]
腹痛	1 (10.0) [1]	0
上腹部痛	0	1 (25.0) [1]
便秘	1 (10.0) [2]	1 (25.0) [1]

System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	SA-ER (n=10) n (%) [Number of Events]	Placebo (n=4) n (%) [Number of Events]
齲歯	0	1 (25.0) [1]
下痢	2 (20.0) [11]	1 (25.0) [1]
消化不良	0	1 (25.0) [1]
胃ポリープ	1 (10.0) [1]	0
胃食道逆流性疾患	2 (20.0) [2]	0
悪心	1 (10.0) [1]	0
大腸ポリープ	1 (10.0) [1]	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (20.0) [2]	2 (50.0) [2]
発熱	2 (20.0) [2]	2 (50.0) [2]
肝胆道系障害	1 (10.0) [1]	0
肝機能異常	1 (10.0) [1]	0
免疫系障害	3 (30.0) [4]	1 (25.0) [1]
免疫反応	3 (30.0) [4]	1 (25.0) [1]
感染症及び寄生虫症	3 (30.0) [5]	2 (50.0) [2]
上咽頭炎	2 (20.0) [3]	2 (50.0) [2]
咽頭炎	1 (10.0) [1]	0
COVID－19	1 (10.0) [1]	0
傷害、中毒及び処置合併症	3 (30.0) [4]	2 (50.0) [3]
顔面骨骨折	1 (10.0) [1]	0
転倒	0	1 (25.0) [1]
顔面損傷	1 (10.0) [1]	0
挫傷	0	1 (25.0) [2]
熱傷	1 (10.0) [1]	0
皮膚擦過傷	1 (10.0) [1]	0
臨床検査	1 (10.0) [1]	1 (25.0) [1]
心電図ST部分下降	0	1 (25.0) [1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (10.0) [1]	0
筋骨格系及び結合組織障害	2 (20.0) [8]	0
関節痛	1 (10.0) [1]	0
筋痙縮	1 (10.0) [5]	0
筋肉痛	1 (10.0) [1]	0
四肢痛	1 (10.0) [1]	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	0	1 (25.0) [1]
甲状腺乳頭癌	0	1 (25.0) [1]
神経系障害	1 (10.0) [1]	0
頭痛	1 (10.0) [1]	0
精神障害	0	1 (25.0) [1]
適応障害	0	1 (25.0) [1]
皮膚及び皮下組織障害	2 (20.0) [6]	1 (25.0) [1]
肝斑	1 (10.0) [1]	0
寒冷蕁麻疹	1 (10.0) [2]	0
皮膚炎	0	1 (25.0) [1]
湿疹	1 (10.0) [3]	0

System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	SA-ER (n=10) n (%) [Number of Events]	Placebo (n=4) n (%) [Number of Events]
血管障害	1 (10.0) [1]	0
内出血	1 (10.0) [1]	0

事象名：MedDRA/J Ver.25.0

表 2.7.6.3.2-7 に SA-ER 群の重篤な有害事象例の概略を示した。

表 2.7.6.3.2-7 SA-ER 群の重篤な有害事象例

被験者番号	性・年齢	有害事象名(PT)	重症度	因果関係	発現時期 投与量	投与期間	その他の重篤な有害事象の詳細
I*	男・4[redacted]	COVID-19 感染	中等度	関連なし	124 日 6 g/日	350 日	投与開始後 4 ヵ月頃に発熱（37.5℃）。咽頭痛、喀痰、味覚嗅覚異常あり、呼吸器症状なし。PCR 検査陽性となり、発熱した 7 日後に入院。体温 36.1℃、SpO2 97%肺雑音なし。痰絡みあり。入院 5 日で退院。退院 8 日後に咽頭部違和感も治癒。COVID-19 蔓延による市中感染によるものであり、治験薬との因果関係はないと考えられた。

2.7.6.3.3 考察及び結論

本治験は PMDA の[redacted]試験計画にて実施した。主要評価項目が上肢筋力合計点数であることはこれまでの試験と同じであるが、試験対象は上肢機能に基づき、選択する方がよいと判断し GNEM-FAS 上肢部分の点数が 24 点以上の日常生活が装具なしでおおむね支障なくできる被験者を対象とした。また、罹病期間を 5 年以上 15 年以下として、かつ筋力の低下過程にあり、試験開始前の上肢筋力低下が確認できている者とした。

その結果、主要評価項目である 48 週時の上肢筋力合計点数変化量（平均値±標準誤差）は、SA-ER 群で-0.115±1.091 kg、プラセボ群で-2.625±1.726 kg であり、その差及びその 95%信頼区間は 2.510（-1.720～6.740）kgであった。

重要な副次評価項目である医師による総合判定の有効率は、SA-ER 群が 70%（7/10 例）、プラセボ群が 50%（2/4 例）であった。GNEM-FAS 上肢部分の点数において SA-ER 群がプラセボ群に優る結果となった。

その他の副次評価項目の GNEM-FAS の上肢部分、動作部分、自己管理部分それぞれの点数及び総点数、上肢筋力合計点数を構成する握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋の筋力及び膝伸筋の筋力において、おおむね SA-ER 群が優っていた。また、被験者からの聞き取りで、SA-ER 群に症状の改善例が、プラセボ群に悪化例が多くみられた。

以上のように、本試験においても国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の有効性がおおむね再現される成績となった。

試験期間中の血清中遊離アセノイラミン酸濃度は、プラセボ群ではほとんど変化なく推移したが、SA-ER 群では明らかな上昇が認められた。

＊新薬承認情報提供時に置換

また、試験期間中の血清中総アセノイラミン酸濃度は、SA-ER 群、プラセボ群のいずれも大きな変化なく推移した。

有害事象は、軽度又は中等度のものがほとんどであり、胃腸障害と筋骨格系及び結合組織障害が SA-ER 群に多くみられたが、薬剤との因果関係ありと判定された有害事象は 1 件もなく、安全性には特に問題がないと考えられた。

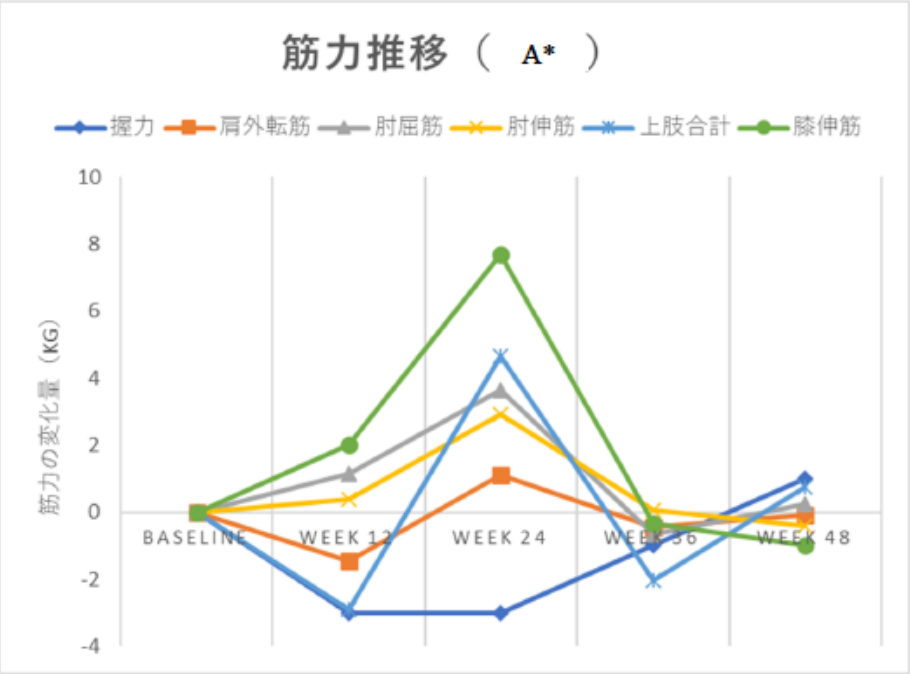
2.7.6.3.4 付録

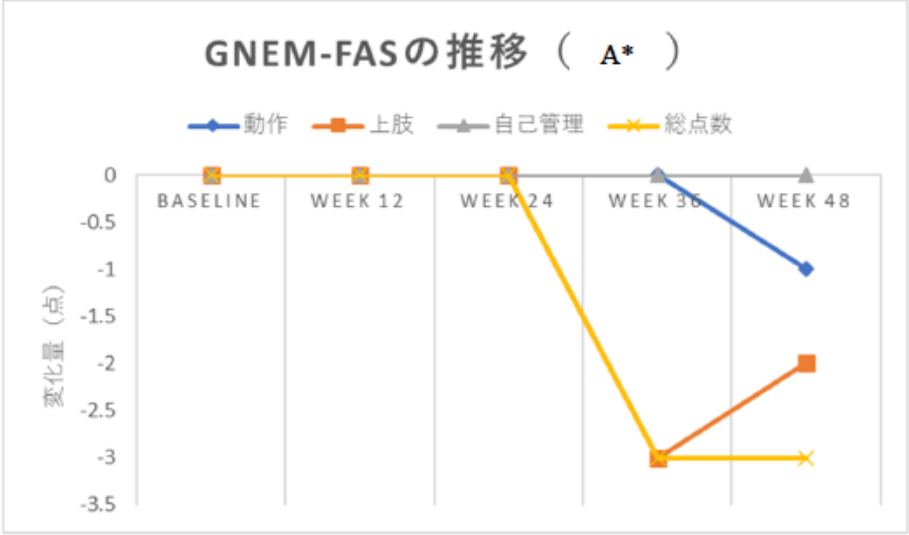
以下に有効性確認試験の個々の被験者の症状の変化、筋力の変化、GNEM-FAS の変化の推移図を示した。

プラセボ群

患者番号	性別	年齢（歳）	発症年齢（歳）	罹病期間（年）	身長（cm）	体重（kg）	上肢筋力合計（UEC）前値(kg)	GNE-FAS 上肢部分の点数前値
A*	女	4[redacted]	3[redacted]	12	15[redacted].2	4[redacted].8	28.15	26

ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
A*	特になし	装具が壊れてしまい、歩くのが大変だった。新しいものを利用して、慣らしている感じで違和感がある。	**・歩行時に腰痛が発生する。** **・歩きにくい感じがする。** **・装具がつけにくい。**	**歩いていると腰が重だるくなる**

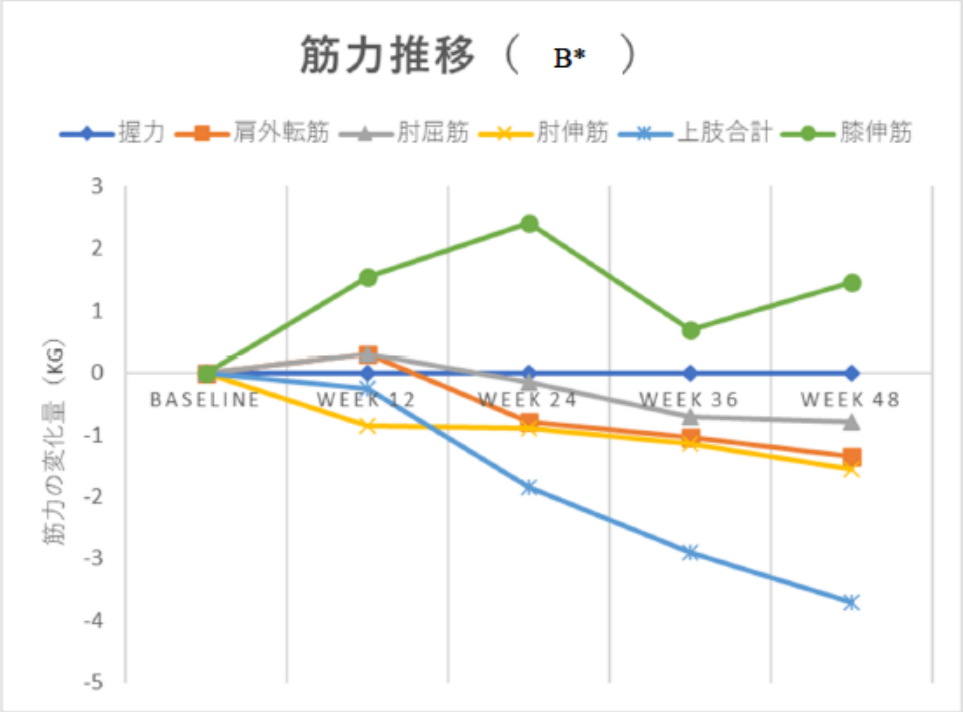


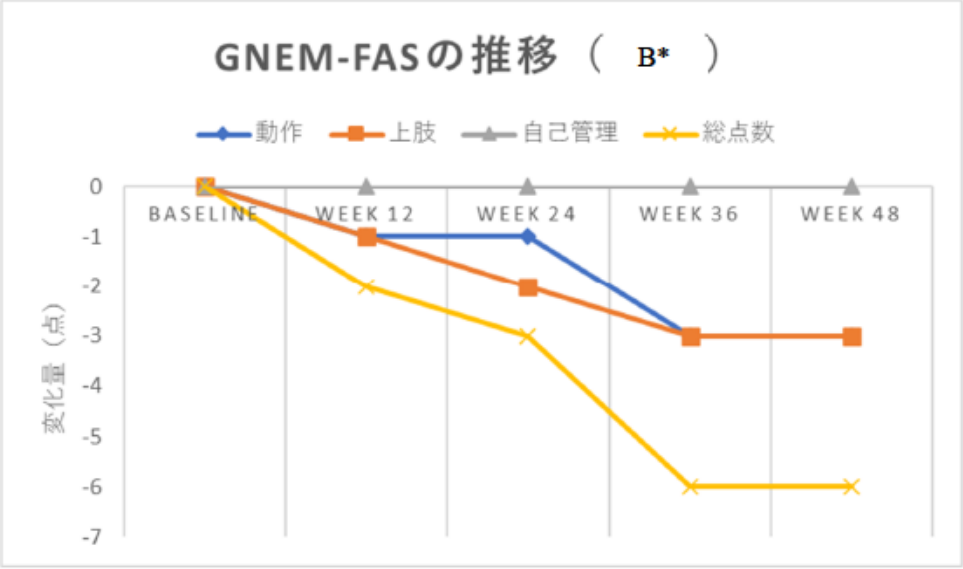


＊新薬承認情報提供時に置換

患者番号	性別	年齢（歳）	発症年齢（歳）	罹病期間（年）	身長（cm）	体重（kg）	上肢筋力合計（UEC）前値(kg)	GNE-FAS 上肢部分の点数前値
B*	女	2[redacted]	2[redacted]	7	15[redacted].0	4[redacted].9	17.45	27

ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
B*	筋力、余り変わっていない。在宅で運動の機会が減っている。腹部症状など無し。	-	寝返りが打ちにくくなって、目が覚めたら足がしびれていることがある。9月に一度左手のしびれ。	手足について特に変わりはない。しびれはその後も出ていない。

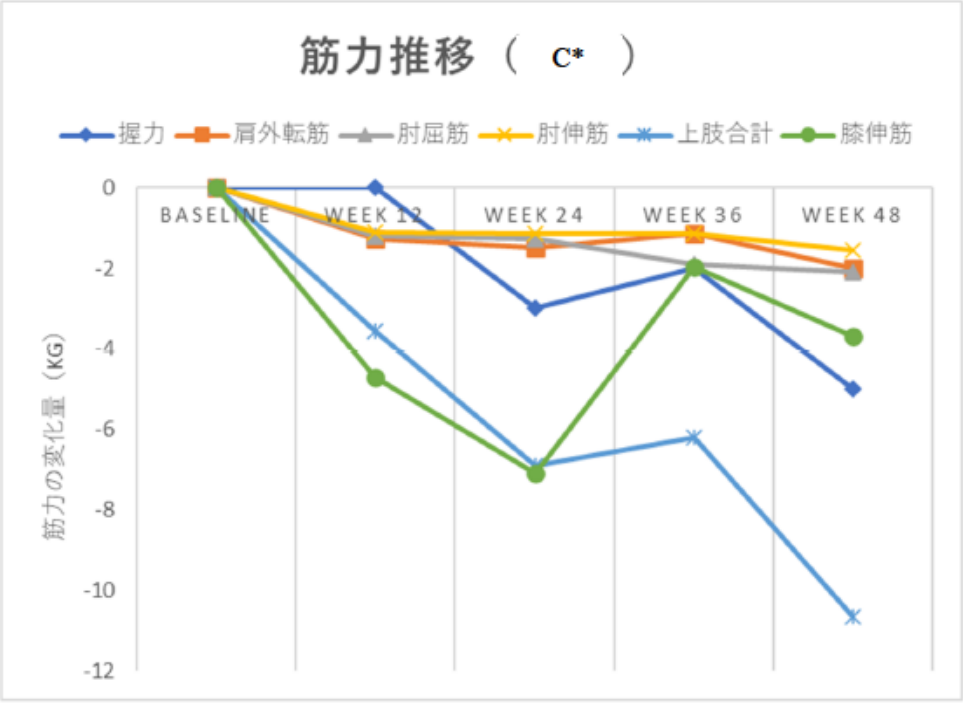


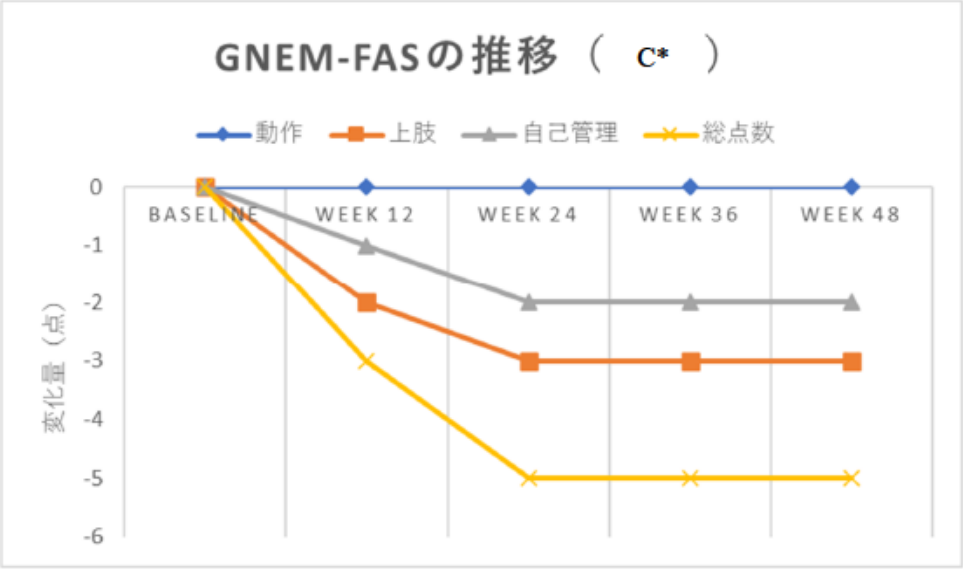


＊新薬承認情報提供時に置換

患者番号	性別	年齢（歳）	発症年齢（歳）	罹病期間（年）	身長（cm）	体重（kg）	上肢筋力合計（UEC）前値(kg)	GNE-FAS 上肢部分の点数前値
C*	男	3[redacted]	2[redacted]	13	16[redacted].5	4[redacted].1	36.7	28

ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
C*	-	8月の末の週ぐらいから、**パソコンをうつとき右手が下垂した形でうっている事が増えた。**	冬布団にかわり、去年より**布団の中で膝を立てるのがやりにくくなった。**手で布団を持ち上げたりする必要があったりする。　11/17 転倒した。	**手の爪の切りにくさがましたことに気づいた。布団が重いと寝返りがしにくい。**

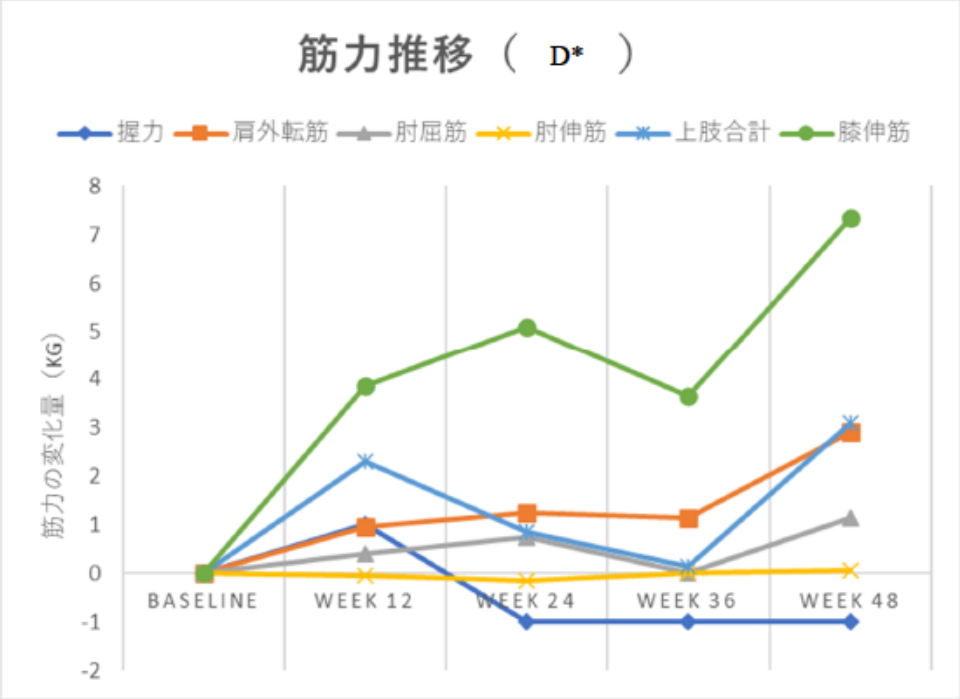


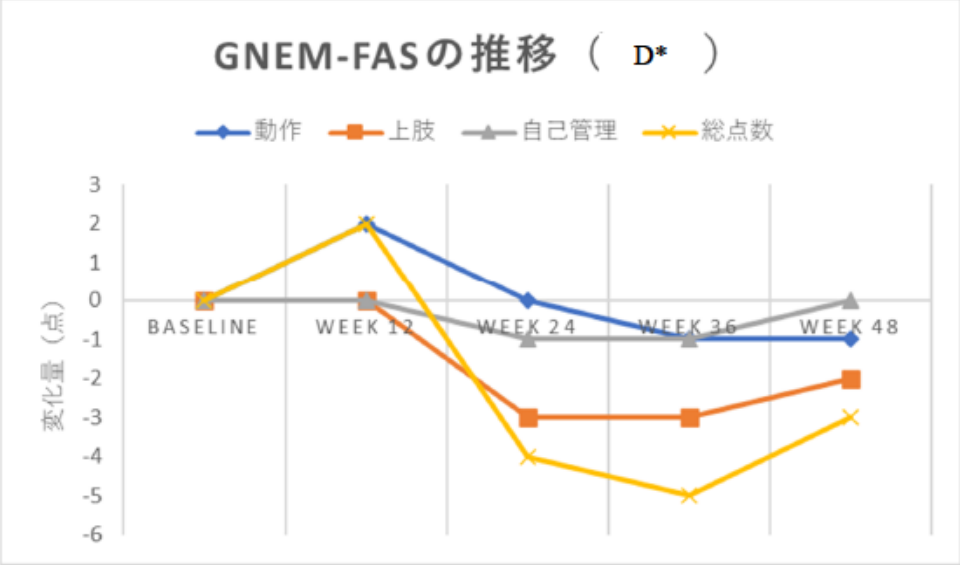


＊新薬承認情報提供時に置換

患者番号	性別	年齢（歳）	発症年齢（歳）	罹病期間（年）	身長（cm）	体重（kg）	上肢筋力合計（UEC）前値(kg)	GNE-FAS 上肢部分の点数前値
D*	女	4[redacted]	3[redacted]	10	16[redacted].7	7[redacted].6	25.9	31

ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
D*	ベッドから落ちた足を挙げる動作や両足首を挙げる動作、尻上げ動作がややややり易くなった。	-	9/20 ごろ　物を最近よく落とすように思う。指の力が弱くなったと感じる。	-





＊新薬承認情報提供時に置換