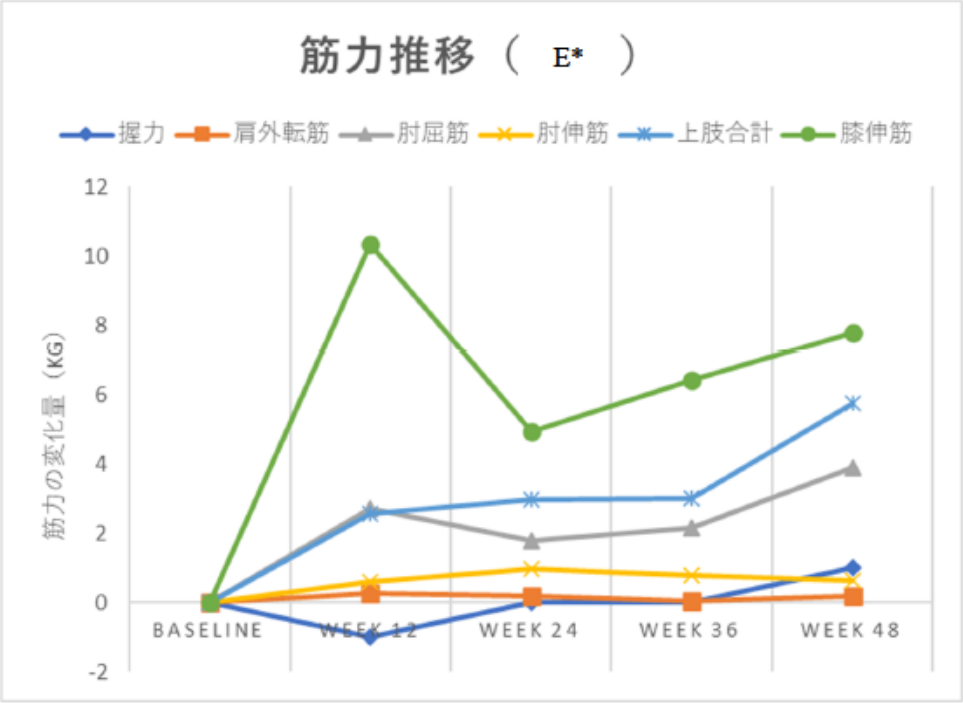
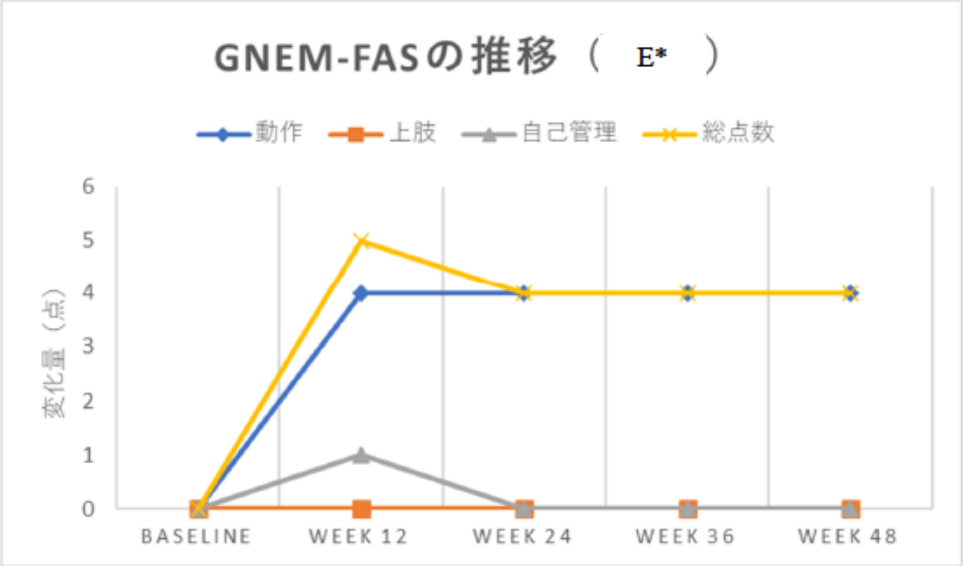
SA-ER 群

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
E*	女	4[redacted]	3[redacted]	9	16[redacted].1	6[redacted].8	34.3	24

ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
E*	投薬前に比して 自転車のペダルを踏みこみやすい ブレーキを握りやすい 重い物が持ち上げやすい 歩行時にふらつきにくい キーボードのタイピングもしやすい。	-	-	なし

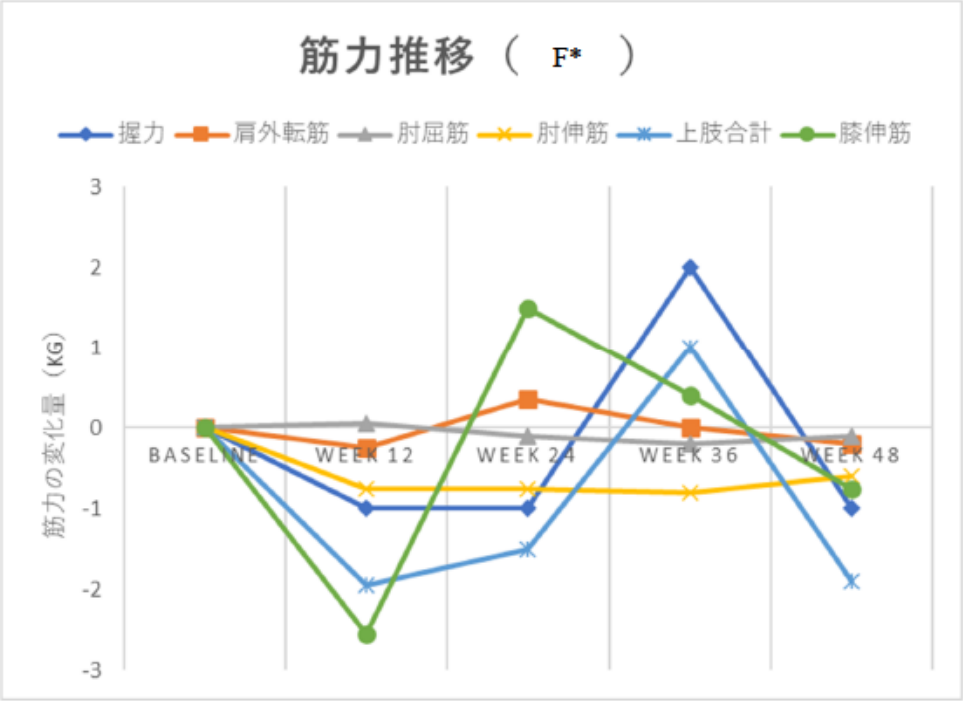


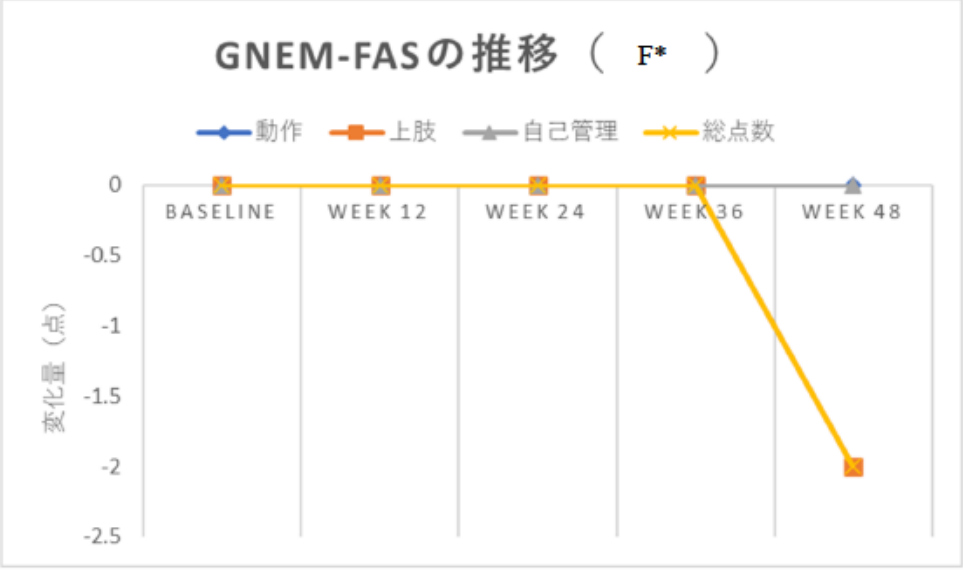


＊新薬承認情報提供時に置換

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
F*	女	4[redacted]	3[redacted]	12	16[redacted].5	5[redacted].0	19.6	25

ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
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。**

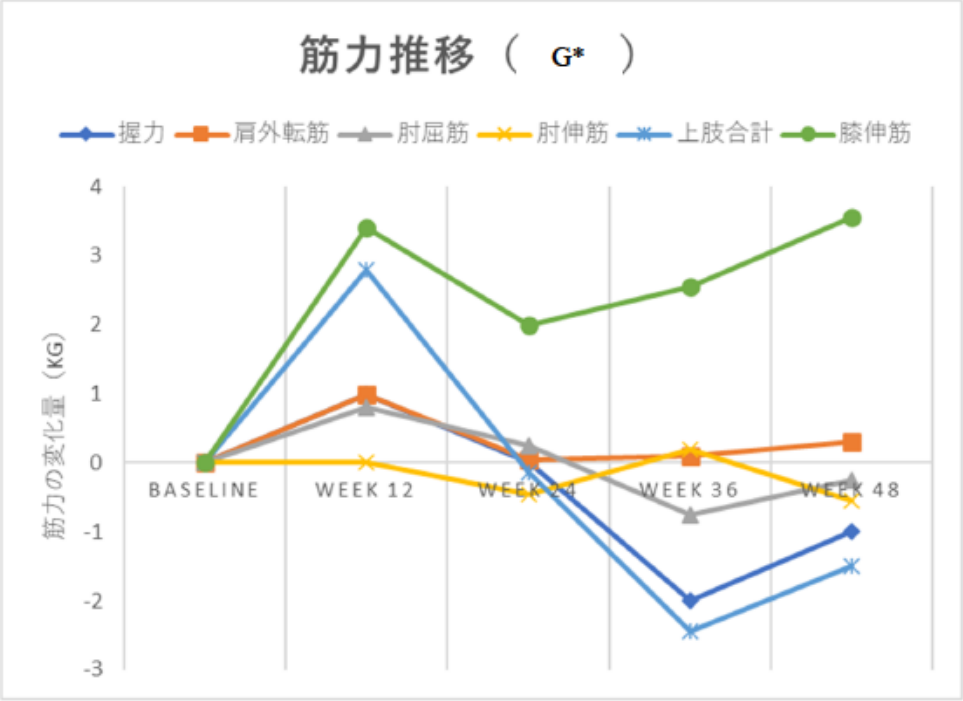


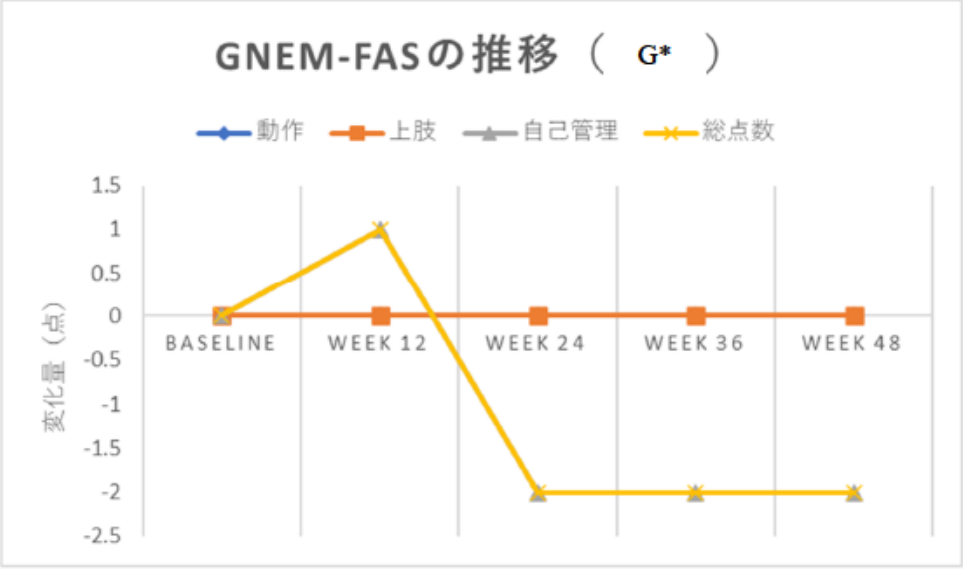


＊新薬承認情報提供時に置換

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
G*	女	3[redacted]	2[redacted]	6	16[redacted].8	5[redacted].6	44.95	32

ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
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

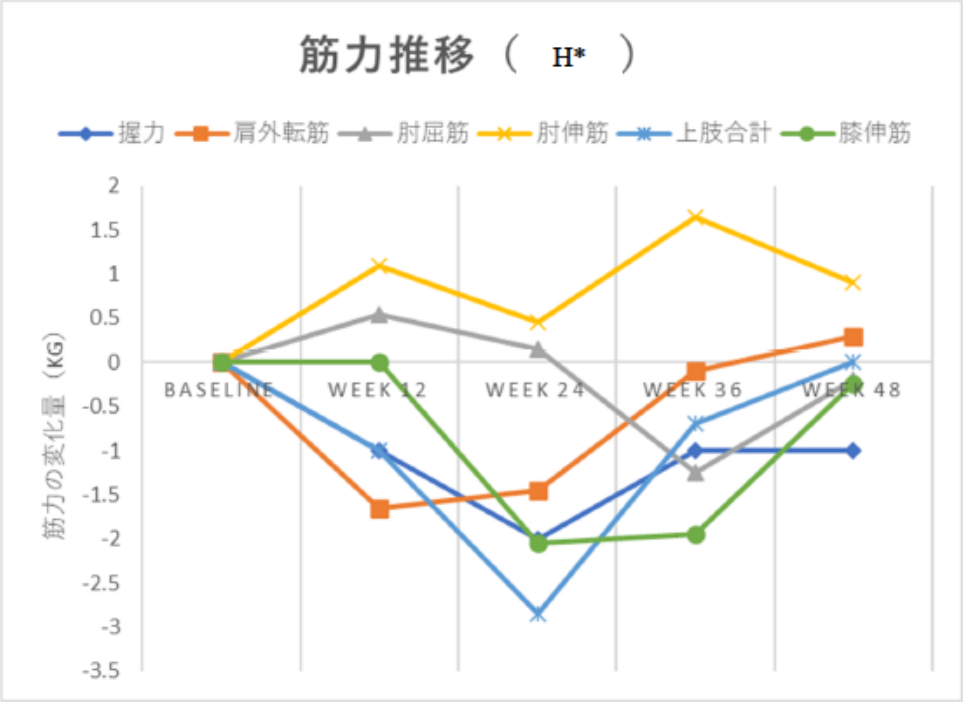


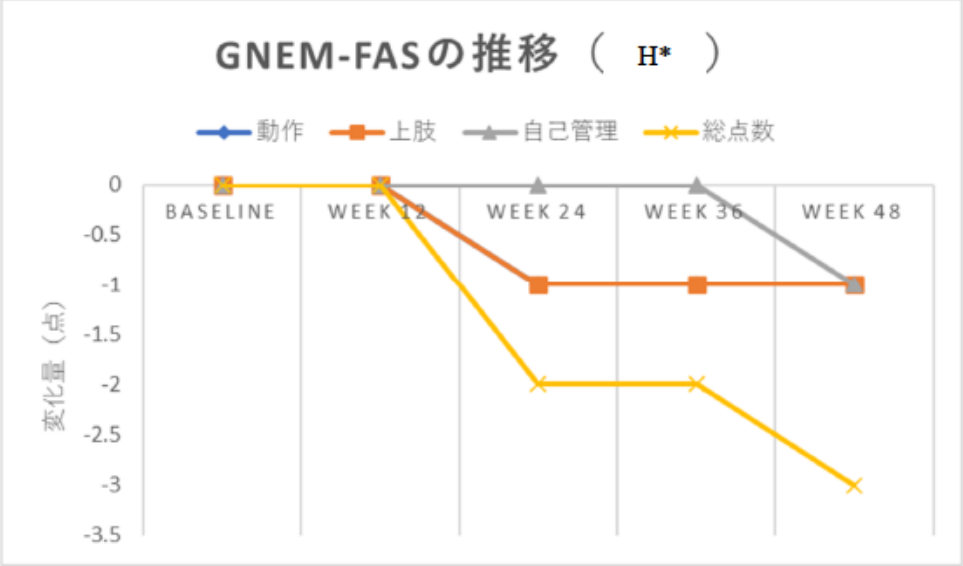


＊新薬承認情報提供時に置換

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
H*	女	5[redacted]	4[redacted]	10	15[redacted].8	4[redacted].8	55.4	32

ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
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

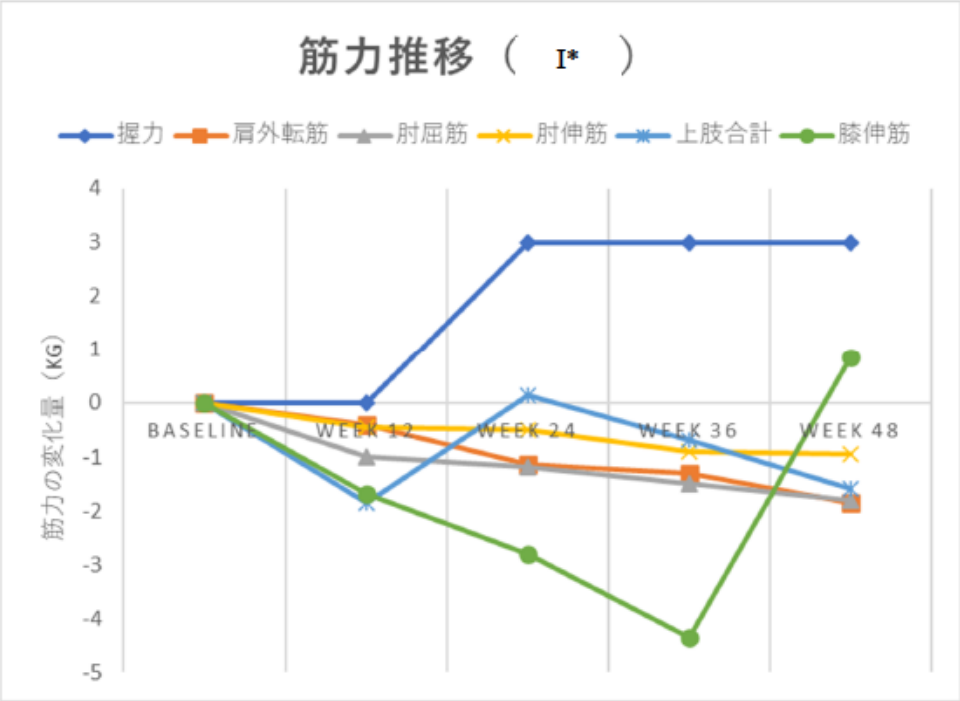


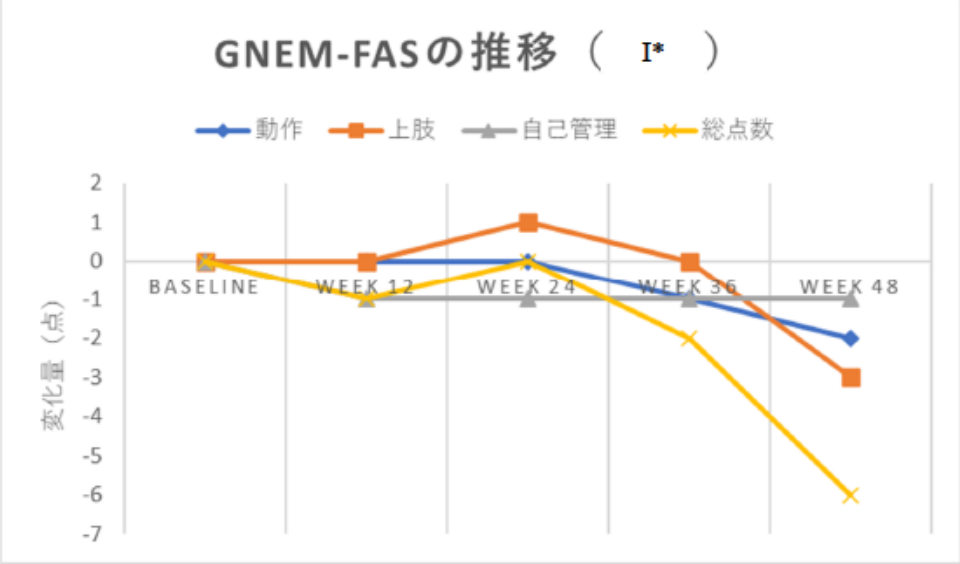


＊新薬承認情報提供時に置換

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
I*	男	4[redacted]	2[redacted]	13	18[redacted].8	7[redacted].5	27.7	26

ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
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。**	-	-



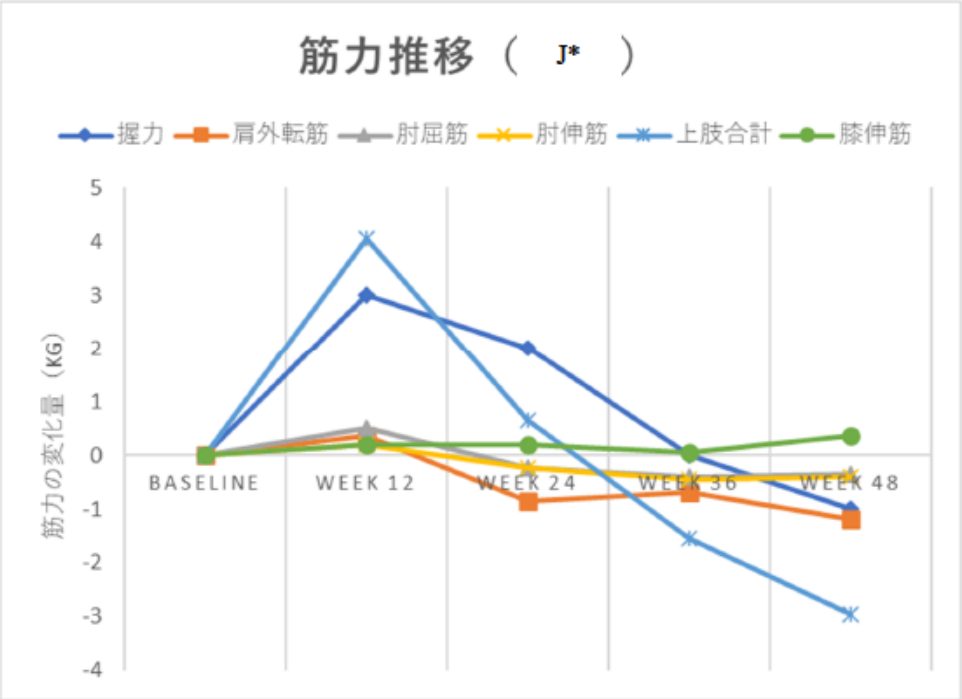


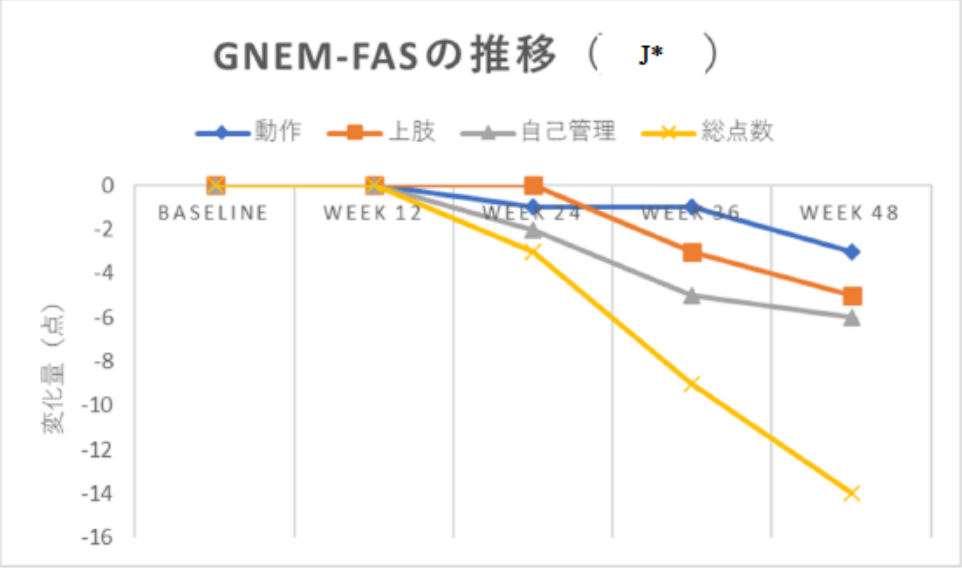
＊新薬承認情報提供時に置換

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
J*	男	3[redacted]	1[redacted]	13	18[redacted].0	4[redacted].8	19.65	26

ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
J*	左手で**杖を使ってクツを持ち上げることが出来るようになった。**（手背屈、前腕回内位での肘屈曲が強くなった気がする） **入浴時に足を持ち上げることが大変な時がある。**（浴槽の高さまで膝をかかえて高く持ち上げるのが大変）	ここ3ヶ月で、くつをはく等前傾した時に**体幹を起こしずらくなった。** 左足に重心がのりづらくなった。左足関節が固くなった。 7/14～**電動車イスでの通勤を開始。 起立する時に支持物が必要になった。**	9/8~（第2週）**ベッドからの立ち上がりが難しくなった。** 9/27~（第5週）自宅内の段差で**転倒頻度増加** 10/11~（第7週）前傾姿勢から上体を起こすことが難しくなった。肘の屈伸がやり難くなった。 10/18~（第8週）歩行時を含め、右足の上げにくさを感じる。 11/1~（第10週）トイレの**便座から立ち上がる時の転倒が増加。握力と手首の力は向上又は維持できているような気がした。**（カバンを手首だけで持ち上げることはできる） 11/8~（第11週）通勤用**カバンを肘屈曲で持ち上げることができなくなった。**着替えの際に体幹がふらつき、**倒れてしまうことがあった。** 11/15~（第12週） **腕を上に上げて物をとる動作がやり難くなった。** 11/22~（第13週） 左足の膝から下の筋がかたくなり、**歩きにくくなった。**	11/27:**トイレから立ち上がることが出来ないことが増えた**（3W）12/11:全く立ちあがれなくなることがあった **膝歩きがメインになった 膝歩きでも転倒し、体幹の弱さを感じるようになった** 以降は膝歩きまたは正座で移動になった（5W）12/21:**膝歩き中に転倒し、眼窩底骨折** 12/22～12/26は自宅で横になっていることが多かった（6W）12/27:仕事再開（目にまだ痛み有） 関節ロックするような体の動き方に方法を変えて、家の中ならわずかに立ち上がり、歩行ができるようになった ベストポジションバー(つっぱり手すり)を導入した ただし、杖で歩くことは変わらず困難 **右の上腕二頭筋の弱さに気づく 書字がつらくなる**（7W）1/3～:**杖歩行が職場でも(屋外)困難になった(不可)** 1/17(9W)～:寝返りがかなり努力性になり、大変に感じることが増えた 2/7(12W)～:**本やペットボトル(500ml)が重く感じるようになった 上衣の更衣動作が大変に感じることがふえた イスに座っていても体幹が弱いためバランスをくずすことが増えた**

＊新薬承認情報提供時に置換

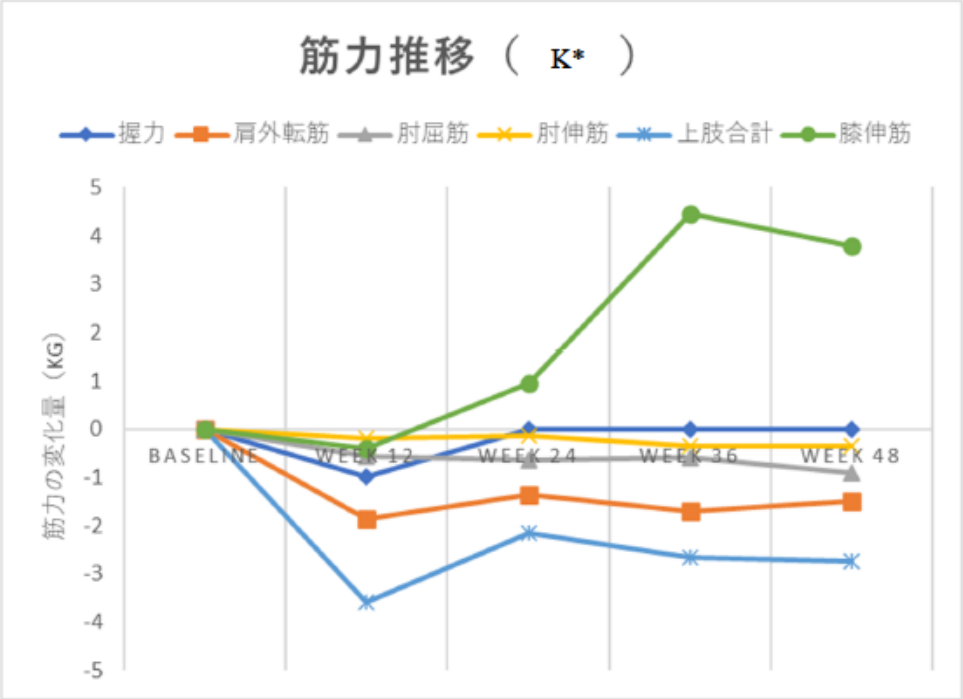


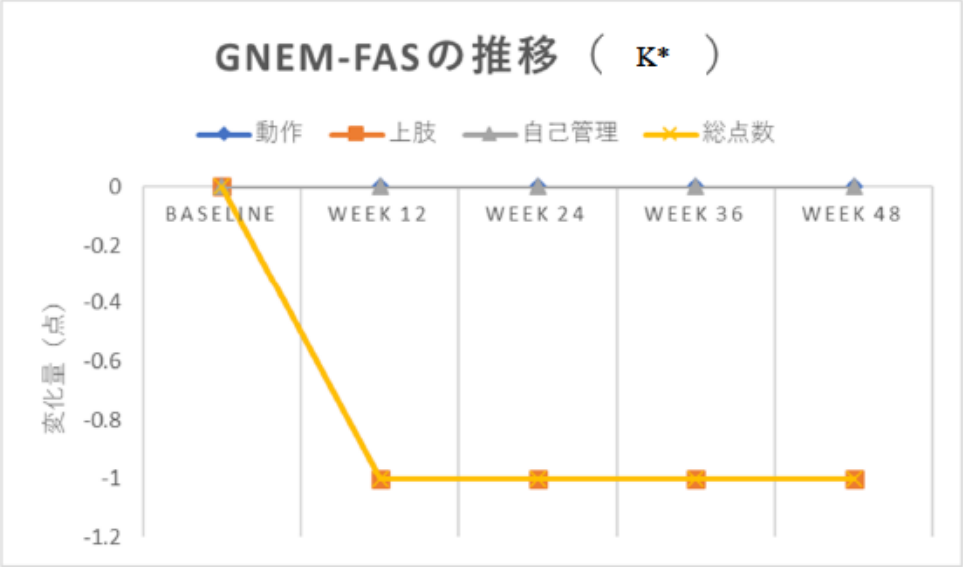


＊新薬承認情報提供時に置換

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
K*	女	3[redacted]	2[redacted]	9	16[redacted].4	5[redacted].6	25.65	29

ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
K*	-	-	-	-

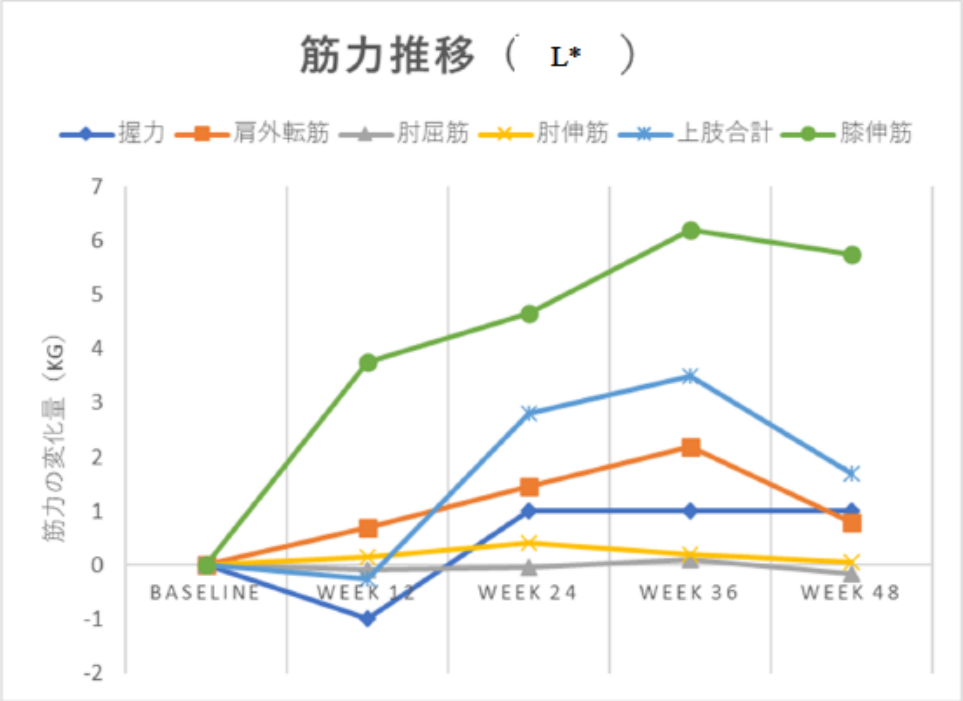


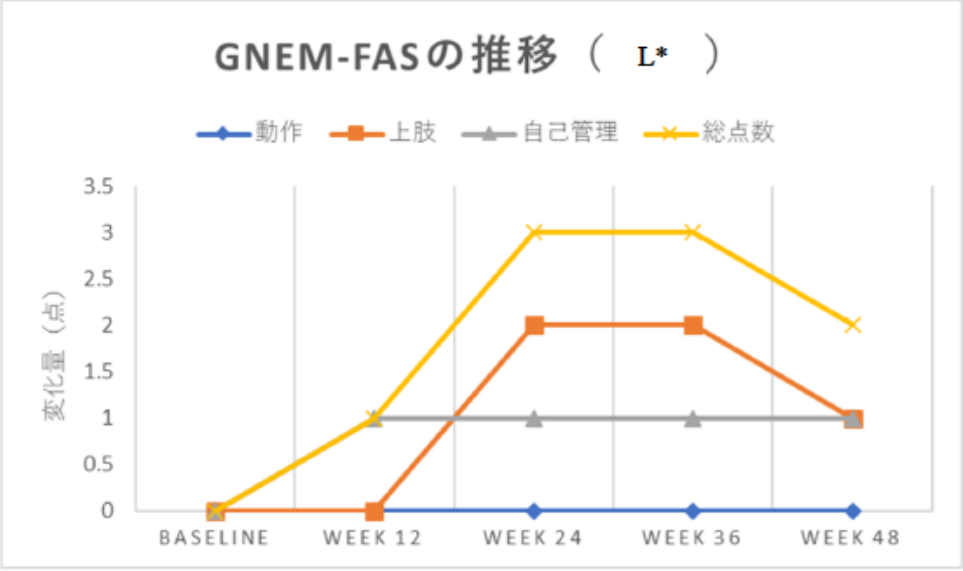


＊新薬承認情報提供時に置換

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
L*	女	3[redacted]	2[redacted]	11	17[redacted].1	4[redacted].7	27.45	26

ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
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。**

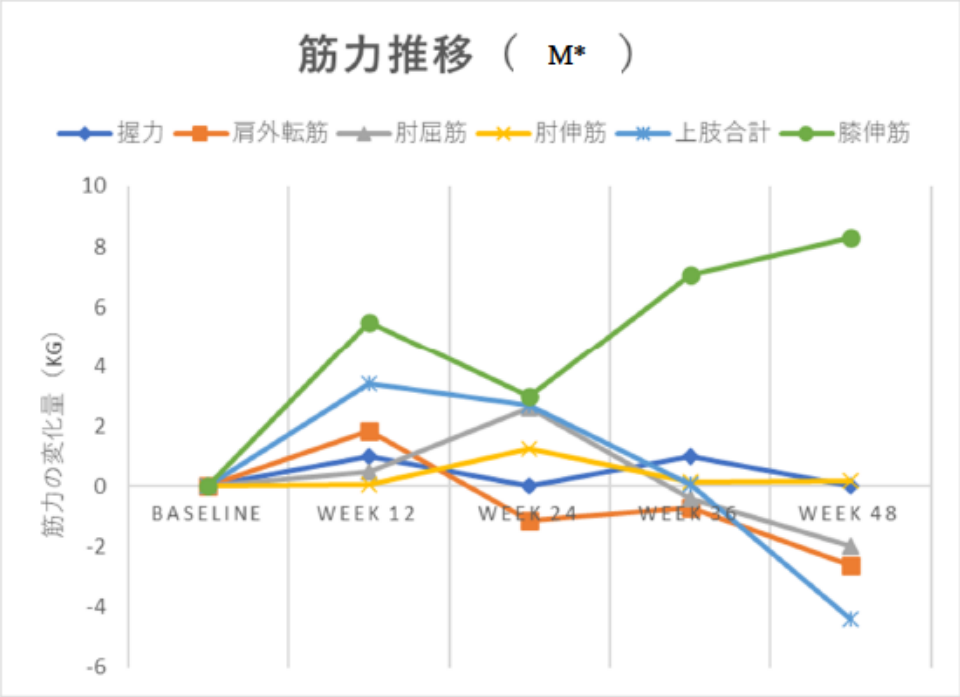


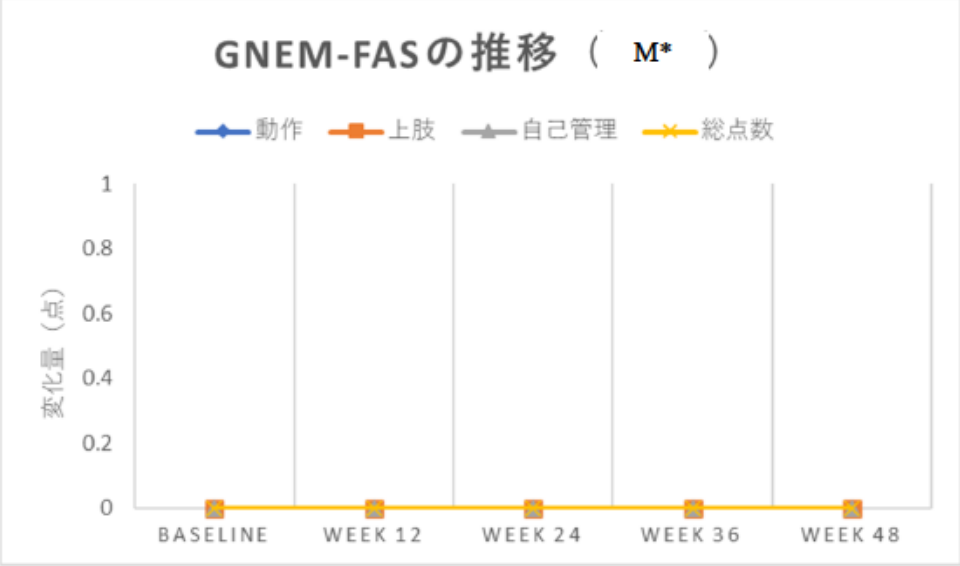


＊新薬承認情報提供時に置換

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
M*	男	4[redacted]	3[redacted]	10	16[redacted].1	7[redacted].3	47.4	27

ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
M*	-	-	-	-

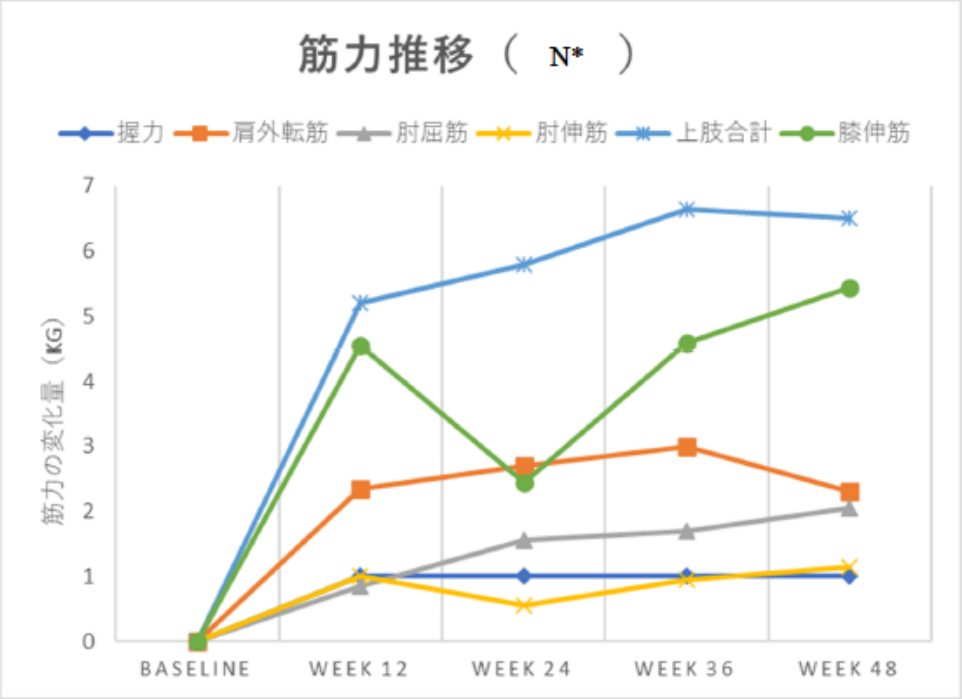


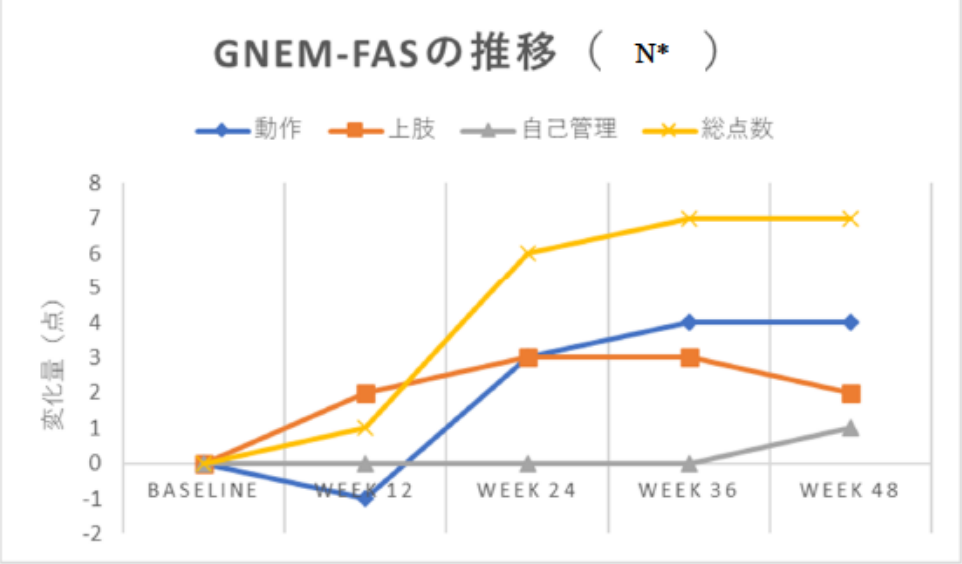


＊新薬承認情報提供時に置換

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
N*	女	5[redacted]	3[redacted]	15	15[redacted].4	5[redacted].9	27.6	27

ID	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
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。	-





＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.4 外国第Ⅱ相試験

（添付資料 5.3.5.1-3 参）

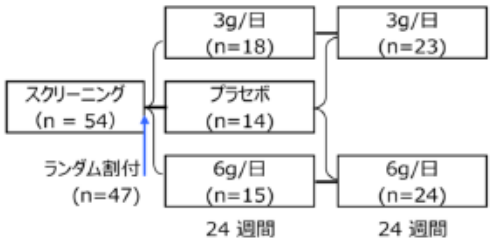
2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の骨子を表 2.7.6.4.1-1 に示した。

表 2.7.6.4.1-1 外国第Ⅱ相試験（臨床試験登録 NCT01517880）の試験方法

試験番号	UX001-CL201
試験の目的	試験の薬力学的目的は ・ GNE ミオパチー被験者の筋生検においてシアリル化及び病理の改善により SA-ER の治療効果を評価すること。 ・ SA-ER の至適用量を決定すること。 試験の臨床的目的は ・ GNE ミオパチー被験者において SA-ER の 3 g/日及び 6 g/日の安全性を評価すること ・ GNE ミオパチー被験者において筋力計により測定された筋力により SA-ER の治療効果を評価すること。 ・ GNE ミオパチー被験者において一連の身体機能測定による動作、筋力、機能により SA-ER の治療効果を評価すること。 ・ GNE ミオパチー被験者において被験者からの報告による機能障害及び QOL により SA-ER の治療効果を評価すること。 試験の探索的目的は ・ GNE ミオパチー被験者において核磁気共鳴画像法（MRI）で測定した容量、質量、特徴及び筋電図描画法（EIM）により測定された誘導抵抗を含む筋生理について SA-ER の治療効果を評価すること。 ・ GNE ミオパチー被験者において筋肉から放出される神経細胞接着因子（NCAM）及び血清クレアチンキナーゼ（CK）を含むシアリル化のバイオマーカーにより SA-ER の治療効果を評価すること。 ・ GNE ミオパチー被験者において筋障害及び再生の他のマーカーにより SA-ER の治療効果を評価すること。
試験デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	18～65 歳の GNE ミオパチー被験者（*GNE* 遺伝子の変異を確認できているもの） 歩行可能な被験者（被験者は 20 m 以上の自立歩行が可能な被験者で、6MWT において 200 m 以上歩行可能な被験者の割合が 60%以上）

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した。 ① 18 歳以上 65 歳以下。 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 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確認しない。 ④ 20 m 以上歩行できる（装具及び補助具の使用可）。 ⑤ 筋力計による肘屈筋及び膝伸筋の筋力に再現性がある者（片側 2 回の測定値の相違が両筋群とも 15%未満）。 ⑥ 投与前、24 週及び 48 週で筋生検も含め試験の処置を進んで受けることができる者。 ⑦ 生殖活動により妊娠可能な者は、試験参加中承諾可能な避妊法を進んで実施できる者。 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で陰性であり、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した。 ① 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）。 ② 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。 ③ *N*-アセチル-D-マンノサミン（ManNAc）、シアル酸あるいは関連代謝物、静注免疫グロブリン製剤（IVIG）、生体内で代謝されてシアル酸が生成するものをスクリーニング前 60 日以内に摂取した者。 ④ 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。 ⑤ シアル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。 ⑥ 合併症あるいは症状のために、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。 ⑦ 血清トランスアミナーゼ（すなわちアラニンアミノ基転移酵素[ALT]、アスパラギン酸アミノ基転移酵素[AST]、γ-グルタミルトランスフェラーゼ[GGT]）が基準値上限の 3 倍を超えた者。あるいは血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL を超えた者。
治験薬	アセノイラミン酸徐放（SA-ER）錠 500 mg 及びそのプラセボ錠
1 日投与量	3 g、6 g、プラセボのいずれか（～24 週）、3 g、6 g のいずれか （24 週～48 週）
用法	分 3 食後（軽食含む）経口投与（投与間隔は約 8 時間が望ましい）
試験方法	47 例を、実施施設及びスクリーニング時の 6 分間歩行試験の結果（歩行距離 200 m 以上／200 m 未満又は安全に実施できない）を層別因子として無作為に割り付け

	た。プラセボ群は24週時以降1日6ｇか1日3ｇのいずれかに移行するかを無作為に割り付けた。 
例数	47例
評価項目	有効性 有効性は投与前から24週及び48週までの変化より検討した。 臨床評価 ・ 筋力計：筋力計にて最大随意等尺性収縮（MVIC）に基づく筋力を上肢（UE）（握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋）、下肢（LE）（股関節外転筋、股関節内転筋、股関節屈筋、股関節伸展筋、膝屈筋、膝伸筋）について測定する。また、年齢、性、身長、体重による予想標準値に対する百分率も示した。上肢筋力合計点数（UEC）は握力、肩外転筋、肘屈筋、肘伸筋の筋力計の測定値の両側の平均値の合計である。下肢筋力合計点数（LEC）は股関節外転筋、股関節内転筋、股関節屈筋、股関節伸展筋、膝屈筋の測定値の両側の平均値の合計である。本疾患では大腿四頭筋は周辺の筋肉に比べ比較的筋力が維持されるため膝伸筋の測定値は合計値に含めなかった。 ・ 徒手筋力検査：徒手筋力検査（MMT）は大部分の被験者で筋力計では測定できない影響の大きい筋肉群の測定に使用した。徒手筋力検査は両側で実施し次の動作を含む：足首背屈、足首底屈、足首反転、足首外反。 ・ 6分間歩行試験（6MWT）/2分間歩行試験（2MWT）：6分間に歩行した距離（m）及び年齢、性による予想標準値に対する百分率を算出した。2分間歩行は6分間歩行試験の途中経過として測定した。 ・ 歩行速度試験：快適な、また最高の歩行速度で25フィート（7.62 m）歩くのに要する時間（秒）を測定した。それぞれの歩行速度について合計時間を記録した。また予想標準値に対する百分率を算出した。 ・ 坐位立位変換試験：30 秒間坐位から立位に体位変換を繰り返し、立位をとった回数を記録した。 ・ 負荷上腕挙げ試験：30秒間1 kgの重りを頭上に挙げる所作を繰り返し、頭上に挙げた回数を記録した。試験は両側で実施した。 ・ 階段昇り試験：手すりを伝ってもよいこととし、手すりのついた標準的な4段の階段を昇るのに要する時間を記録した。 ・ 身長と体重を測定し、予想標準値に対する百分率の算出の際に使用した。 治験責任（分担）医師及び被験者報告アウトカム ・ GNEM機能活動尺度（GNEM-FAS）：臨床観察と問診に基づいた動作、上肢（UE）機能及び自己管理の総得点を記録した。

	・　封入体ミオパチー機能評価尺度（IBMFRS）：問診による 10 項目の封入体ミオパチー機能評価尺度の総得点を記録した。 ・　神経筋疾患被験者の QOL アンケート（INQoL）：主たる筋疾患症状の日常生活動作及び幸福全般への影響について、45 項目の質問に自己報告したアンケートの総得点を記録した。 薬力学 ・　筋肉のシアリル化：筋肉の蛋白質及び脂質に結合しているシアル酸の総量、遊離シアル酸及び NCAM(neural cell adhesion molecule)のシアリル化を筋生検のホモジェネートにより測定した。選択する筋肉はスクリーニング時の MRI にて決定し、投与前、24 週、48 週において各被験者で同じ筋肉とした。 ・　筋生検による病理：封入体、アミロイド、他の GNE ミオパチー病理の特徴を上下肢の生検により標準染色にて光学顕微鏡で評価した。 ・　血清中 CK 濃度：血清中 CK 濃度を筋損傷の指標として測定した。 探索的評価 ・　EIM：電気生理学の新しい実験手法として筋機能の電気生理を検討した。測定法の臨床との関連は検証されていないが、EIM は筋肉の電気生理を非侵襲性に測定する新しい手法を代表するものである。臨床施設を選択して上下肢のいずれも両側にて測定し評価した。 ・　MRI：上下肢の主要な筋肉の MRI 測定をして、あらかじめ設定した筋肉群の外観や筋肉量を評価し、繰り返し生検が可能となる量が残っている筋肉を特定した。 ・　他のマーカー：GNE ミオパチーの被験者において、全体的及び特定の筋肉の損傷及び再生を評価する探索的な研究として 243 の血清マーカーのパネルを評価した。 薬物動態 ・　投与前から 48 週までの各来院時にトラフの血清中遊離シアル酸、尿中遊離シアル酸、尿中総シアル酸、尿中 ManNAc を測定した。内因性及び治験薬に基づくシアル酸濃度を測定した。尿中 ManNAc は ManNAc を服用していないことを確認するために測定した。 安全性 ・　身体的及び神経学的所見、バイタルサイン、既往歴、臨床検査、有害事象報告により安全性を評価した。
統計手法	•　目的別に 3 つの統計解析計画書（SAP）をそれぞれ作成した。すなわち、1)データモニタリング委員会（20 週時の安全性評価）のための SAP、2)24 週時（盲検期）の SAP、3)48 週時の SAP を作成した。 •　24 週時の SAP は盲検性解除及びデータレビュー前に最終化し、6 つの重要な有効性評価項目（上肢筋力合計点数、下肢筋力合計点数、6 分間歩行試験、歩行速度試験、負荷上腕挙げ試験、GNEM 機能活動尺度）をあらかじめ設定した。

	24 週時の試験結果から既に特定している主な有効性項目、重要な薬力学項目、安全性の解析に焦点をあて 48 週時の SAP の修正を決定した。 臨床、薬力学及び薬物動態解析： • 一般化推定方程式（GEE）を使用し、繰り返し測定した各評価項目の治療群間の比較を、投与前値を共変量として投与前値からの変化量について行った。24 週時に各用量群とプラセボを比較し、48 週時では、24 週以降にプラセボ群から実薬群に移行した被験者について実薬治療期間の違いを考慮しながら、主に 0/6 g/日及び 6/6 g/日を合わせた群と 0/3 g/日及び 3/3 g/日を合わせた群を比較した。 • 48 週時の副次的解析項目として最初から 6 g/日の SA-ER 用量であった群と 3 g/日用量であった群を比較した。 • 治験責任（分担）医師及び被験者の報告アウトカムでは、主たる解析として投与前から 24 週及び 48 週までの総点数の変化を共分散分析にて検討した。事後解析として GEE による解析も実施した。 • 投与前から 24 週及び 48 週までの薬物濃度及び遊離 ManNAc 濃度の変化を、投与前濃度を共変量として共分散分析にて検討した。 • 試験期間中の ManNAc 使用禁止の規約を順守していることを確認するため、尿中遊離 ManNAc 濃度の遊離シアル酸に対する比を評価した。 • 筋生検による検体にて投与前から 24 週及び 48 週までの遊離、結合、総シアル酸濃度の変化量について投与前濃度を共変量として共分散分析により解析した。また投与前から 24 及び 48 週までの NCAM のシアリル化、筋病理について治療群間で比較した。 • 血清中 CK 濃度の変化量について、評価時期を固定効果、投与前 CK 値を共変量として GEE により評価した。副次解析として投与前 CK 値を共変量とした共分散分析を行った。
実施期間	2012 年 6 月～2013 年 10 月
実施施設	4 施設（米国 3、イスラエル 1）

試験スケジュール

観察評価項目	スクリーニング[a]	投与前値[a]	治療期[b]（週）				治療継続期間[b,c]（週）			来院終了[d]
			6	12	18	24	32	40	48	
同意取得	x									
病歴[e]	x									
定期的病歴[f]		x	x	x	x	x	x	x	x	x
バイタルサイン	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
身体検査[g]	x	x[e]	x	x	x	x[e]	x	x	x[e]	x
神経学的検査		x				x			x	
身長及び体重	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
薬力学的評価										
生検[h]・総シアリル化/病理/NCAM		x				x			x	
臨床評価[i]										
筋力測定（筋力計）[i]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
徒手筋力検査（MMT)[i]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
6分間/2分間歩行試験[i]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
歩行速度試験[i]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
坐位立位変換試験[i]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
負荷上腕挙げ試験[i]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
階段昇り試験[i]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
HIBM機能活動尺度		x		x		x			x	x
封入体ミオパチー機能評価尺度		x		x		x			x	x
神経筋疾患被験者のQOL		x		x		x			x	x
探索的試験										
EIM[j]		x		x		x			x	
MRI[k]	x					x			x	
クレアチンキナーゼ		x	x	x	x	x	x	x	x	x
血清蛋白質マーカー（PSA-NCAM+探索的マーカー）		x	x	x	x	x	x	x	x	x
有害事象[l]	x	x[l]	x	x	x	x	x	x	x	x
臨床検査										
血清中遊離シアル酸濃度[m]		x	x	x	x	x	x	x	x	x
尿中遊離及び総シアル酸濃度		x	x	x	x	x	x	x	x	x
全血検査、血液生化学的検査、尿検査	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
妊娠検査	x	x		x		x		x		x
併用療法	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
服薬状況		x	x	x	x	x	x	x		

a 被験者候補にスクリーニング検査を投与前の約7日前（28日まで）に実施。治験薬は試験の検査が完了してから投与した。
b 来院日の許容範囲　±5日
c 延長期間においては8週ごとに安全性及び有効性を検討した。
d 最終診察は最終投与後4週に行った。試験完了前に中止した被験者は終了時の診察は早期終了時の診察とし、中止の4週以内に可能な限りの検査を実施した。
e 病歴は遺伝性封入体ミオパチーの詳細な記録も含むこととした。
f 定期的病歴は前回診察以来発生した前回の診察時検査や治験薬との関連のないものを含むあらゆる徴候、症状、事象（即ち転倒）を含むこととした。定期的病歴は試験への参加、安全及び/又は機能評価にかかわる動作に影響する臨床的状態（遺伝性封入体ミオパチーの臨床症状を含む）の悪化ないし改善を含むこととした。
g 投与前、24週、48週時で身体検査はすべて実施する。他は簡略して実施した。
h 筋生検は2箇所の筋肉で実施し、24及び48週では同じ筋肉で実施。生検は経験や施設の標準手順に基づき外科医の裁量で行った。超音波ガイドを用いても良いが必須とはしなかった。
i 筋力測定、徒手筋力検査、6分間歩行/2分間歩行、歩行速度、坐位立位変換、負荷上腕挙げ、階段昇り試験はビデオに取りモニターし、機能の質的変化も評価した。ビデオにおいては顔の部分をぼかして被験者を分からなくした。
j EIMは選択した施設のみで実施した。
k スクリーニング時のMRIは血液検査以外の検査がすべて終了し、被験者が試験に参加しうることを確認後に行った。
l 投与前診察後1週に電話にて簡略した安全情報の追跡を行った。
m 血清中遊離シアル酸及び尿中の総及び遊離シアル酸のトラフ値とした。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

計 54 例の GNE ミオパチー被験者が、米国 3、イスラエル 1 の計 4 施設でスクリーニングを受けた。被験者の内訳を図 2.7.6.4.2-1 に示す。試験対象に合致した 47 例が無作為に割付けを受け、15 例が 6 g/日、18 例が 3 g/日、14 例がプラセボに割り付けられた。3 g/日の 1 例が肝機能検査異常のため 69 回投与後に中止した。24 週以降は、6 g/日及び 3 g/日投与例にはその用量を継続投与し、プラセボ投与例には無作為時の割付けに従い 9 例が 6 g/日、5 例が 3 g/日を投与することとなった。中止例は上記 1 例のみであったため、46 例（97.9%）が 48 週までの試験を完了した。

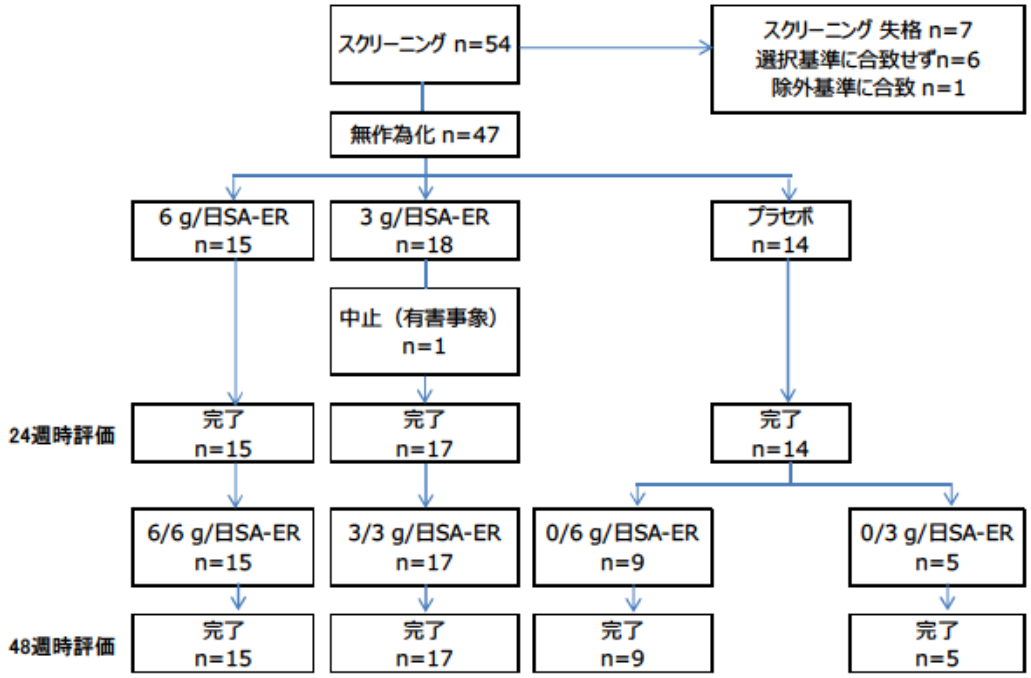


図 2.7.6.4.2-1 被験者の内訳

2.7.6.4.2.2 被験者背景

被験者は女性(62%)、白人(83%)、非ヒスパニック/ラテン系(96%)及びペルシャ系ユダヤ人の子孫(60%)が多かった。平均年齢は 39.7 歳（範囲 18～64 歳）、発症年齢の平均は 27.6 歳(範囲 9～50 歳)、罹病期間の平均は 12.2 年(範囲 2～31 年)であった。男女比の不均衡が認められ、実薬群に比べ、プラセボ群で男性の割合が少なく、平均年齢も低かった。これらの不均衡はサンプルサイズが小さいために、たまたま生じたものと考えられた。被験者の人口統計学的特徴はそれ以外に治療群間に差はなかった。被験者はスクリーニング時の 6 分間歩行試験で 200 m 以上を歩行可能な者(33/47、70%)と歩行不能な者（14/47、30%)で層別し、3 用量群に無作為に等しく割り付けた（表 2.7.6.4.2-1)。

表 2.7.6.4.2-1 人口統計学的及び投与前の特徴

特徴的なカテゴリ及び/統計量	SA-ER 6 g/日 n=15	SA-ER 3 g/日 n=18	プラセボ n=14	計 n=47
年齢（歳）				
平均値（SD）	42.8（8.86）	40.7（12.71）	35.3（7.39）	39.7（10.42）
中央値（最小値、最大値）	43.0（27,57）	38.5（18,64）	33.0（23,47）	38.0（18,64）
性－n(%)				
男	6（40.0）	9（50.0）	3（21.4）	18（38.3）
女	9（60.0）	9（50.0）	11（78.6）	29（61.7）
無作為化層－n(%)				
スクリーニング時 6MWT＜200 m	4（26.7）	6（33.3）	4（28.6）	14（29.8）
スクリーニング時 6MWT≧200 m	11（73.3）	12（66.7）	10（71.4）	33（70.2）
人種－n(%)				
白人	14（93.3）	15（83.3）	10（71.4）	39（83.0）
アジア	1（6.7）	3（16.7）	4（28.6）	8（17.0）
民族－n(%)				
ヒスパニック/ラテン系	2（13.3）	0	0	2（4.3）
ヒスパニック/ラテン系以外	13（86.7）	18（100.0）	14（100.0）	45（95.7）
血統－n(%)				
ペルシャ系ユダヤ人	10（66.7）	10（55.6）	8（57.1）	28（59.6）
アジア	1（6.7）	4（22.2）	4（28.6）	9（19.1）
ヨーロッパ	1（6.7）	3（16.7）	2（14.3）	6（12.8）
その他	3（20.0）	1（5.6）	0	4（8.5）

GNE ミオパチーの症状が多く発現する者は 6 分間歩行試験の歩行距離が 200 m 未満の群に多かったが、200 m 以上歩行可能な被験者においても本疾患の影響をかなり受けていた。200 m 未満の被験者では、全例で歩行、動作、階段の昇りに困難を伴うだけでなく、頻繁な転倒と下肢の筋力低下を認めた。200 m 以上の被験者では、これらの症状の発現頻度は 70～88%であった。上肢の筋力低下は 200 m 未満では被験者の 93%に、200 m 以上では 49%にみられた。上肢筋力の予想標準値に対する百分率は平均でおおよそ 50%とかなり失われているので、ある程度筋肉を失っても日常生活動作には支障はなく、筋肉をかなり失うまでそれに気が付かないと考えられた（表 2.7.6.4.2-2）。

表 2.7.6.4.2-2 用量及びスクリーニング時の 6MWT 歩行距離別の GNE ミオパチーの症状

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

全被験者において、上肢筋力は下肢筋力より残存しており、上肢の予想標準値に対する百分率の平均は 44.3%、下肢は 23.2%であった。下肢筋肉群の予想標準値に対する百分率は、上肢(41.2%～46.2%)よりばらつきが大きかった(8.6%～50.4%)。6 分間歩行試験の歩行距離が 200 m 以上の被験者では 200 m 未満より上下肢ともに筋力は残っていた。200 m 未満の下肢筋群のうち股関節屈筋及び膝屈筋の筋力の予想標準値に対する百分率の平均は 0%に近かった。

被験者は筋肉全体に障害を受けているが、最も残存していた下肢筋肉群は膝伸筋の筋力にて評価できる大腿四頭筋であり予想標準値に対する百分率の平均は 57.5%であった。最も障害の大きい筋肉群は股関節屈筋で予想標準値に対する百分率の平均は 8.6%に過ぎなかった。股関節屈筋は歩行において太ももを前方に動かすのに必要である。そのため、このような深刻な筋力低下は均衡を大きく損ない、歩行能力を制限することになる（表 2.7.6.4.2-3、図 2.7.6.4.2-2)。

表 2.7.6.4.2-3 筋力計で測定した投与前の上肢及び下肢筋力の予想標準値に対する百分率

評価した筋群	SA-ER 6 g/日 N=15	SA-ER 3 g/日 N=18	プラセボ N=14	計 N=47
上肢				
上肢筋力合計点数	50.37(24.08)	40.57(15.36)	42.54(18.13)	44.28(19.36)
握力	52.80(27.78)	40.57(19.30)	44.05(24.53)	45.51(23.87)
肘屈筋	50.68(28.61)	43.24(20.46)	45.05(21.77)	46.15(23.41)
肘伸筋	46.93(26.93)	39.16(18.64)	37.73(16.20)	41.21(20.96)
肩外転筋	48.38(27.78)	38.64(15.86)	40.79(16.53)	42.39(20.57)
下肢				
下肢筋力合計点数	28.78(16.62)	18.30(10.98)	23.49(11.76)	23.19(13.68)
股関節屈筋	14.36(13.75)	4.61(6.81)	7.41(9.56)	8.64(10.92)
股関節伸筋	34.69(21.46)	25.91(16.87)	26.73(16.34)	28.96(18.35)
股関節外転筋	56.15(23.12)	43.76(21.22)	52.63(18.44)	50.35(21.33)
股関節内転筋	24.21(16.99)	12.69(8.93)	24.66(14.60)	19.93(14.52)
膝屈筋	22.39(25.41)	10.86(13.63)	16.48(16.63)	16.21(19.16)
膝伸筋	61.25(14.36)	56.34(13.86)	54.93(15.05)	57.49(14.31)

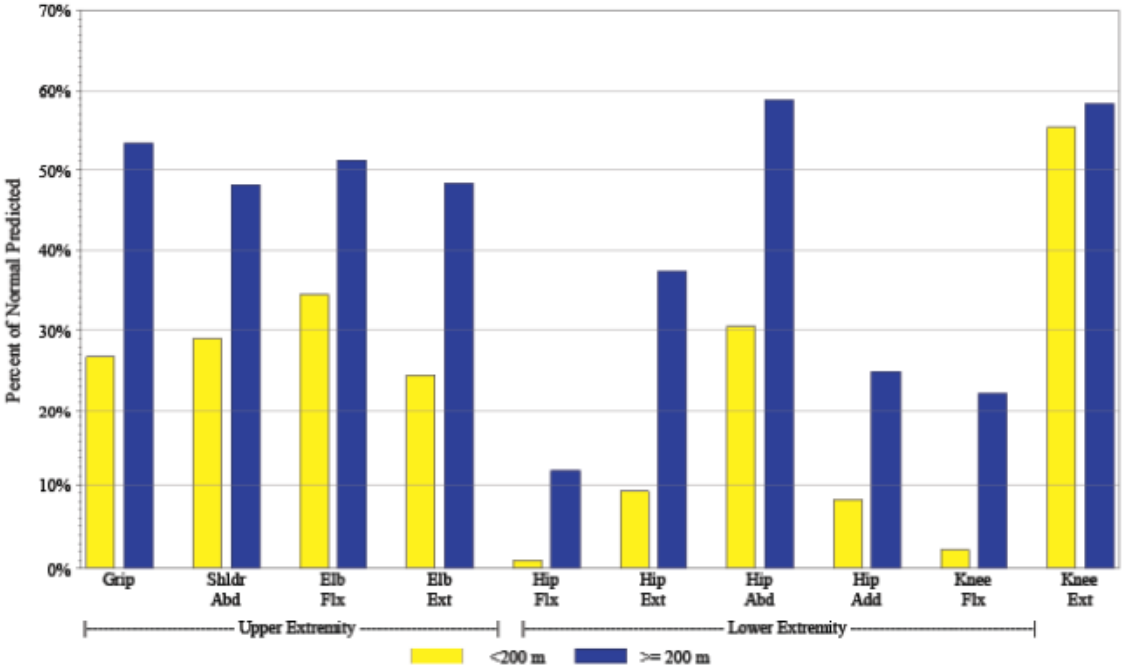


図 2.7.6.4.2-2 スクリーニング時 6MWT の歩行距離別の予想標準値に対する百分率の比較

略号: Abd = 外転筋; Add = 内転筋; Elb = 肘; Ext = 伸展筋; Flx = 屈筋; Shldr= 肩

GNEM 機能活動尺度の総点数は投与前において 100 点満点の 69 点であった。3 部門ごとの平均値は動作が 40 点中 20 点、上肢筋力が 32 点中 26 点、自己管理が 28 点中 23 点であり、機能が低下していた。さらに中等度から高度の相関(範囲: 0.46～0.86)が GNEM 機能活動尺度の総点数及び部門点数と筋力計にて測定した筋力、6 分間歩行試験、坐位立位変換試験、負荷上腕挙げ試験及び階段昇り試験の測定結果との間に認められた（表 2.7.6.4.2-4）。

表 2.7.6.4.2-4 投与前における GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS）と複数の機能測定との相関

GNEM-FAS　対	6 分間歩行試験 (6MWT)	下肢筋力 合計点数	上肢筋力 合計点数	坐位立位変換 試験	負荷上腕挙げ 試験	階段昇り試験
	相関係数 P 値	相関係数 P 値	相関係数 P 値	相関係数 P 値	相関係数 P 値	相関係数 P 値
総点数	0.71 P≤0.0001	0.73 P≤0.0001	0.70 P≤0.0001	0.66 P≤0.0001	0.65 P≤0.0001	−0.68 P≤0.0001
動作点数	0.83 P≤0.0001	0.86 P≤0.0001	0.62 P≤0.0001	0.73 P≤0.0001	0.63 P≤0.0001	−0.54 P=0.0002
上肢点数	0.52 P=0.0002	0.50 P=0.0004	0.66 P≤0.0001	0.47 P=0.0009	0.46 P=0.0025	−0,53 P=0.0003
自己管理点数	0.51 P=0.0003	0.55 P≤0.0001	0.60 P≤0.0001	0.52 P=0.0002	0.51 P=0.0008	−0.69 P≤0.0001

被験者はスクリーニング時の 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能な者(33/47 例、70%)及び歩行不能な者（14/47 例、30%)で医療機関ごとに層別し、3 用量群に無作為に等しく割付けた。

2.7.6.4.2.3 有効性

2.7.6.4.2.3.1 上肢筋力

プラセボ対照期間では、上肢筋力合計点数の投与前からの最小二乗平均変化量が本剤 6 g/日、本剤 3 g/日、プラセボの順に低下し、明らかな用量相関が認められた。プラセボ及び本剤 3 g/日群で減少したのに対し、本剤 6 g/日群では、最初は増加し次いで安定に推移し、24 週でプラセボに対して+2.33 kgの増加を示した（P=0.040）。個々の筋肉においても本剤 6 g/日群はプラセボより増加を示した。最も大きな変化は握力（+1.51 kg、信頼区間：0.42～2.60）にみられたが、他の筋肉群においてもプラセボより変化は大きかった（図 2.7.6.4.2-3、表 2.7.6.4.2-5）。

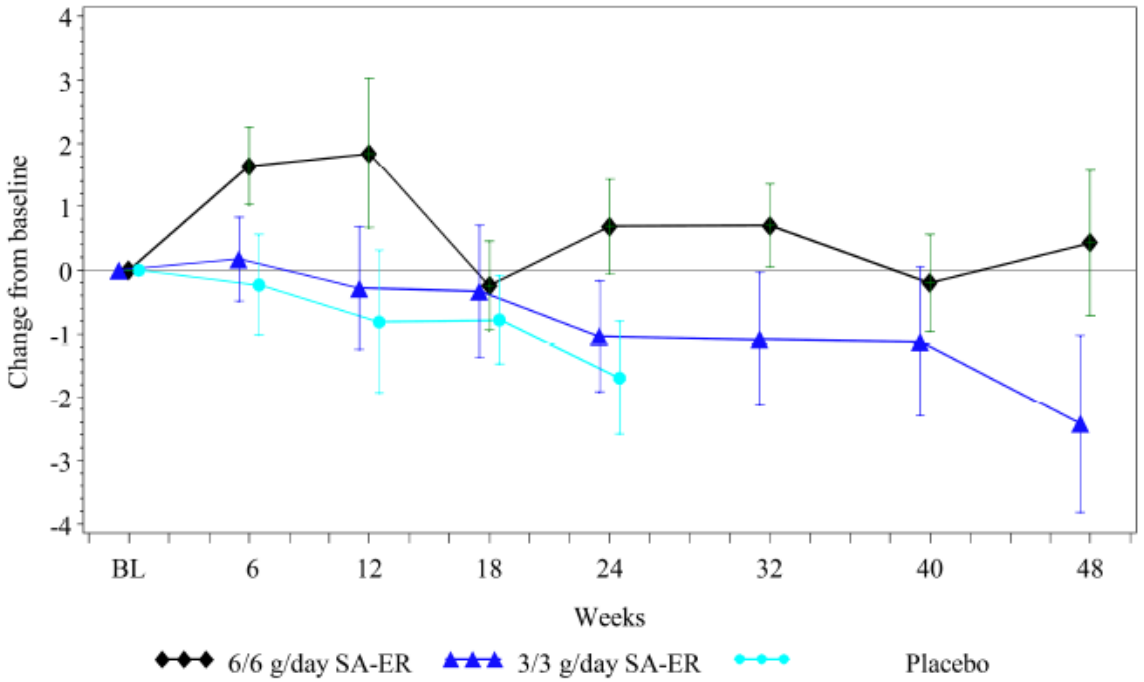


図 2.7.6.4.2-3 上肢筋力合計点数の投与前値からの推移（最小二乗平均変化量±SE）

注：24 週以降はプラセボ群からの移行例は含んでいない

表 2.7.6.4.2-5 上肢筋力 24 週の実薬群とプラセボ群間の比較

筋力(kg)	6 g/日 SA-ER (N=15) 対 プラセボ (N=14)		3 g/日 SA-ER (N=18) 対 プラセボ (N=14)	
	最小二乗平均値の差 (95%信頼区間)	P 値	最小二乗平均値の差 (95%信頼区間)	P 値
上肢筋力合計点数	+2.33 (0.11, 4.55)	0.040	+0.59 (-1.74, 2.92)	0.62
握力	+1.51 (0.42, 2.60)	-	+0.14 (-1.23, 1.51)	-
肘屈筋	+0.54 (-0.25, 1.34)	-	+0.52 (0.04, 1.00)	-
肘伸筋	+0.80 (-0.11, 1.71)	-	+0.45 (-0.24, 1.15)	-
肩外転筋	+0.32 (-0.55, 1.19)	-	-0.07 (-0.91, 0.78)	-

6 g/日投与での上肢筋力合計点数の安定化は 48 週間継続した。48 週時において 0/6 g/日及び 6/6 g/日を合わせた群は 0/3 g/日及び 3/3 g/日を合わせた群に対して+3.46 kg の増加を認め（P=0.0031）、この増加はスクリーニング時に 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能例に限

定すると+4.69 kg と、さらに大きかった(P=0.0005)。また、個々の筋力の投与前からの変化量についても、200 m 以上歩行可能例でより大きな増加を認めた。(図 2.7.6.4.2-4、表 2.7.6.4.2-6、表 2.7.6.4.2-7)

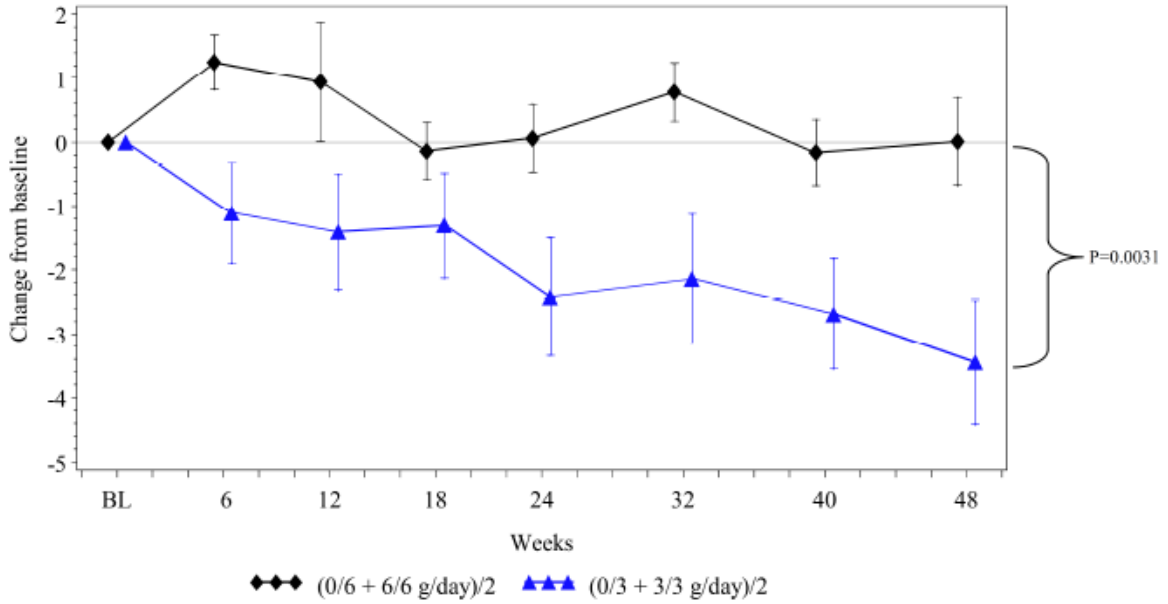


図 2.7.6.4.2-4 上肢筋力合計点数の投与前値からの推移（最小二乗平均変化量±SE）

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

表 2.7.6.4.2-6 上肢筋力 48 週の投与群間の比較

	(0/6 + 6/6 g/日 SA-ER) (n=24) 対 (0/3 + 3/3 g/日 SA-ER) (n=23)		6/6 g/日 SA-ER (n=15) 対 3/3 g/日 SA-ER (n=18)	
筋力(kg)	最小二乗平均値の差 (95%信頼区間)	P 値	最小二乗平均値の差 (95%信頼区間)	P 値
上肢筋力合計点数 (kg)	+3.46 (1.17, 5.75)	0.0031	+2.82 (-0.75, 6.39)	0.12
握力	+0.82 (-0.66, 2.29)	-	+1.47 (-0.66, 3.59)	-
肘屈筋	+0.63 (-0.20, 1.46)	-	+0.32 (-0.97, 1.60)	-
肘伸筋	+0.24 (-0.35, 0.83)	-	+0.40 (-0.50, 1.30)	-
肩外転筋	+1.31 (0.47, 2.16)	-	+1.00 (-0.17, 2.16)	-

表 2.7.6.4.2-7 上肢筋力 48 週の投与群間の比較（6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能例）

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

また最も曝露が多い群(6/6 g/日)(n=15)と最も曝露が少ない群(0/3 g/日)(n=5)を比較した。48 週における上肢筋力合計点数の投与前からの最小二乗平均変化量は、6/6 g/日では 0/3

g/日に対して+4.82 kg 大きく（P=0.0042）、さらに 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能例に限定すると 6/6 g/日(n=11)は 0/3 g/日(n=4)に対して+6.78 kg 大きかった（P<0.0001）。

2.7.6.4.2.3.2 下肢筋力

下肢においては、本剤の作用は、プラセボ群の低下が小さく、あまり明確ではなかった。24 週における下肢筋力合計点数の投与前からの最小二乗平均変化量は、6 g/日ではプラセボに対して+1.06 kg 大きかった（P=0.61）。24 週において 3 g/日は 6 g/日と同程度の変化が認められた。24 週から 48 週においては、0/6 g/日及び 6/6 g/日を合わせた群は 0/3 g/日及び 3/3 g/日を合わせた群より一貫して変化量が大きく(+1.31 kg)安定していたが、両者に有意な差はなかった(P=0.50)（図 2.7.6.4.2-5、図 2.7.6.4.2-6、表 2.7.6.4.2-8、表 2.7.6.4.2-9）。

また最も曝露が多い群(6/6 g/日)(n=15)と最も曝露が少ない群(0/3 g/日)(n=5)を比較した。48 週における下肢筋力合計点数の投与前からの最小二乗平均変化量は、6/6 g/日では 0/3 g/日に対して+3.37 kg（P=0.16）大きく、さらに 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能例に限定すると 6/6 g/日(n=11)は 0/3 g/日(n=4)に対して+4.95 kg 大きかった（P=0.047）（表 2.7.6.4.2-10）。

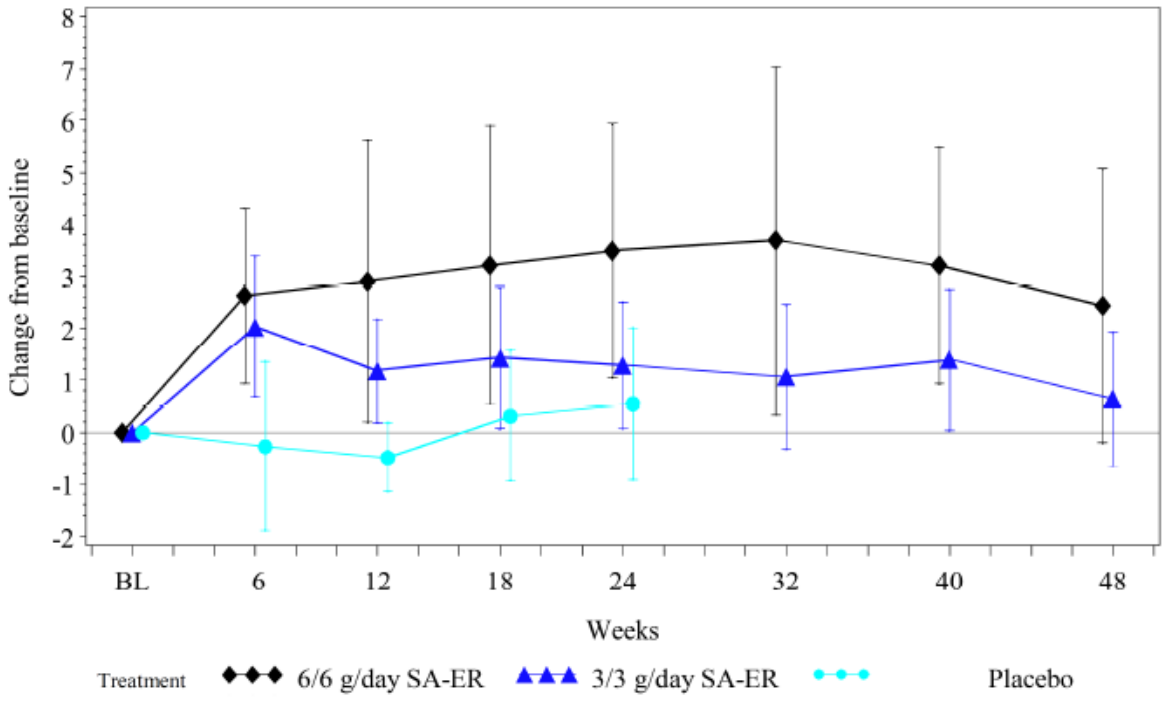


図 2.7.6.4.2-5 下肢筋力合計点数の投与前値からの推移（最小二乗平均変化量±SE）

注：24 週以降はプラセボ群からの移行例は含んでいない

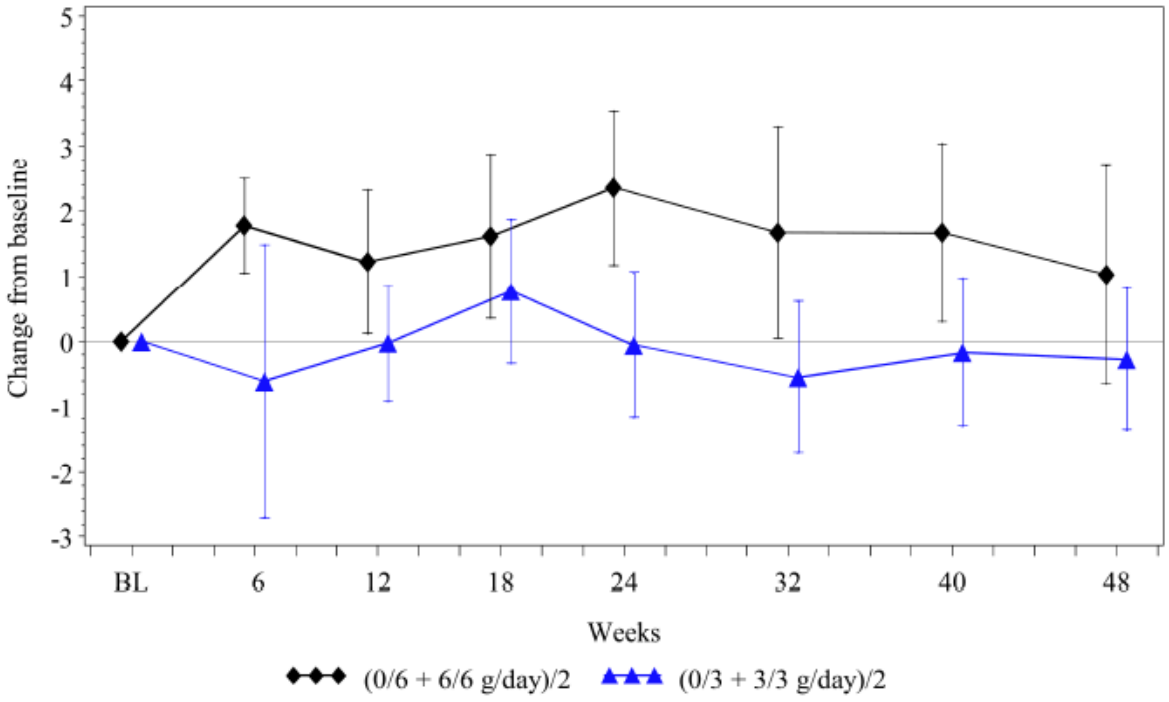


図 2.7.6.4.2-6 下肢筋力合計点数の投与前値からの推移（最小二乗平均変化量±SE）

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

表 2.7.6.4.2-8 下肢筋力 24週の実薬群とプラセボ群間の比較

筋力(kg)	6 g/日 SA-ER (n=15) 対 プラセボ (n=14)		3 g/日 SA-ER (n=18) 対 プラセボ (n=14)	
	最小二乗平均値の差 (95%信頼区間)	P値	最小二乗平均値の差 (95%信頼区間)	P値
下肢筋力合計点数	+1.06 (-3.04, 5.17)	0.61	+1.52 (-2.34, 5.38)	0.44
股関節外転筋	+0.53 (-1.10, 2.17)	-	+1.29 (-0.29, 2.87)	-
股関節内転筋	-0.22 (-1.20, 0.76)	-	+0.12 (-0.84, 1.07)	-
股関節伸筋	+1.43 (-0.73, 3.59)	-	-0.07 (-1.85, 1.71)	-
股関節屈筋	-0.27 (-1.66, 1.13)	-	-0.40 (-1.31, 0.52)	-
膝屈筋	+0.32 (-0.38, 1.01)	-	+0.15 (-0.45, 0.76)	-

表 2.7.6.4.2-9 下肢筋力 48週の投与群間の比較

筋力(kg)	(0/6 + 6/6 g/日 SA-ER) (n=24) 対 (0/3 + 3/3 g/日 SA-ER) (n=23)		6/6 g/日 SA-ER (n=15) 対 3/3 g/日 SA-ER (n=18)	
	最小二乗平均値の差 (95%信頼区間)	P値	最小二乗平均値の差 (95%信頼区間)	P値
下肢筋力合計点数 (kg)	+1.31 (-2.49, 5.10)	0.50	-0.25 (-4.33, 3.83)	0.90
股関節外転筋	-0.47 (-2.20, 1.25)	-	-0.54 (-2.76, 1.68)	-
股関節内転筋	+0.44 (-0.72, 1.61)	-	-0.23 (-1.22, 0.77)	-
股関節伸筋	+1.60 (-0.16, 3.36)	-	+0.89 (-1.31, 3.08)	-
股関節屈筋	+0.04 (-1.02, 1.11)	-	-0.31 (-1.09, 0.47)	-
膝屈筋	+0.11 (-0.49, 0.70)	-	+0.49 (-0.20, 1.18)	-

表 2.7.6.4.2-10 下肢筋力合計点数　投与群間の比較

48 週時の比較	
6/6 g/日 SA-ER (n=15) 対 0/3 g/日 SA-ER (n=5)	
最小二乗平均値の差 (95%信頼区間) kg	P 値
+3.37 (-1.30, 8.04)	0.16

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)

本剤 6 g/日で認められた筋力への効果には、臨床的には GNEM 機能活動尺度の裏付けが得られた。すなわち、48 週時の GNEM 機能活動尺度の総点、動作部分点数（下肢機能を反映）及び上肢部分点数の投与前からの変化量において、本剤 3 g/日では筋力が低下していたが 6 g/日群で筋力の維持が認められた。この結果は、同様な傾向がみられた他の被験者報告アウトカムである IBMFRS 及び INQoL においても裏づけられた（表 2.7.6.4.2-11、表 2.7.6.4.2-12、表 2.7.6.4.2-13、表 2.7.6.4.2-14）。

表 2.7.6.4.2-11 GNEM 機能活動尺度(GNEM-FAS)の比較

24 週時の比較							
GNEM 機能活動尺度 (GNEM-FAS) 点数 (平均値)	治療群			治療群間比較 最小二乗平均変化量の差 (95%信頼区間)　共分散分析			
	SA-ER 6 g/日 n=15	SA-ER 3 g/日 n=18	プラセボ n=14	6 g/日 (N=15) 対 プラセボ (n=14)	P 値	3 g/日 (N=18) 対 プラセボ (n=14)	P 値
総点	-2.13	-4.82	-0.86	-0.99 (-6.29, 4.31)	0.71	-4.15 (-9.29, 0.98)	0.11
動作点数	0.20	-2.18	-0.57	+0.82 (-1.34, 2.97)	0.45	-1.87 (-3.97, 0.24)	0.081
上肢点数	-0.80	-1.00	+0.14	-0.78 (-2.97, 1.41)	0.48	-1.27 (-3.40, 0.85)	0.23
自己管理点数	-1.53	-1.65	-0.43	-0.74 (-3.10, 1.62)	0.53	-1.13 (-3.39, 1.13)	0.32

48 週時の比較								
GNEM 機能活動尺度 (GNEM-FAS) 点数 (平均値)	SA-ER 治療群				治療群間比較 最小二乗平均変化量の差 (95%信頼区間)			
	6/6 g/日 n=15	3/3 g/日 n=18	0/6 g/日 n=9	0/3 g/日 n=5	0/6+6/6 g/日 (n=24) 対 0/3+3/3 g/日 (N=23)	P 値 共分散/GEE	6/6 g/日 (n=15) 対 3/3 g/日 (n=18)	P 値 共分散/GEE
総点	-2.73	-5.47	-1.33	-6.00	+4.03 (-0.60, 8.66)	0.086/0.024	+3.09 (-1.87, 8.05)	0.22/0.24
動作点数	-0.07	-2.53	-1.00	-1.60	+1.77 (-0.27, 3.81)	0.087/0.032	+2.67 (0.50, 4.85)	0.017/0.0087
上肢点数	-0.33	-1.35	-0.11	-2.40	+1.86 (-0.34, 4.05)	0.096/0.051	+1.37 (-1.00, 3.73)	0.25/0.28
自己管理点数	-2.33	-1.59	-0.22	-2.00	+0.71 (-0.96, 2.37)	0.40/0.30	-0.57 (-2.35, 1.22)	0.52/0.53

注) GNEM-FAS は最高 100 点で高得点ほど機能が正常に近づく。

表 2.7.6.4.2-12 封入体ミオパチー機能評価尺度(IBMFRS)の比較

	治療群　算術平均				治療群間比較　最小二乗平均変化量の差 (95%信頼区間)			
24 週	6 g/日 n=15	3 g/日 n=18	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ n=14		6 g/日 (n=15) 対 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (n=14)	P 値 ANCOVA	3 g/日 (n=18) 対 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (n=14)	P 値 ANCOVA
投与前	31.80	29.50	29.50		---	---	---	---
変化量	-1.47	-1.88	-0.50		-0.75 (-2.65, 1.16)	0.43	-1.39 (-3.21, 0.44)	0.13
48 週	6/6 g/日 n=15	3/3 g/日 n=18	0/6 g/日 n=9	0/3 g/日 n=5	0/6+6/6 g/日 (N=24) 対 0/3+3/3 g/日 (n=23)	P 値 ANCOVA/GEE	6/6 g/日 (n=15) 対 3/3 g/日 (N=18)	P 値 ANCOVA/GEE
投与前	31.80	29.50	29.67	29.20	---	---	---	---
変化量	-1.73	-2.59	0.11	-1.80	+1.52 (-0.37, 3.41)	0.11/ 0.023	+1.08 (-0.96, 3.13)	0.29/ 0.39

注) IBMFRS は最高 40 点で高得点ほど機能が正常に近づく。

表 2.7.6.4.2-13 INQoL 点数の投与前からの変化の比較 24 週時

	治療群 算術平均			治療群間比較 最小二乗平均変化量の差 (95%信頼区間)					
	6 g/日 n=15	3 g/日 n=18	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ n=14	6 g/日(n=15)対 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ(n=14)	P 値 ANCOVA	3 g/日(n=18)対 ﾌﾟﾗｾﾎﾞ(n=14)	P 値 ANCOVA	6 g/日(n=15)対 3 g/日(n=18)	P 値 ANCOVA
症状部門の尺度									
筋力低下	3.16	8.36	-4.51	-4.91 (-17.79, 7.97)	0.45	7.29 (-4.61, 19.19)	0.22	-12.20 (-23.98, -0.42)	0.043
こわばり	-0.35	6.19	4.51	-7.20 (-20.98, 6.57)	0.30	3.09 (-10.15, 16.33)	0.64	-10.29 (-23.81, 3.22)	0.13
痛み	-0.35	-5.88	3.76	-7.13 (-22.09, 7.84)	0.34	-14.58 (-29.30, 0.14)	0.052	7.45 (-6.76, 21.66)	0.30
疲れ	4.21	-14.24	2.63	0.31 (-14.47, 15.08)	0.97	-14.60 (-29.04, -0.17)	0.048	14.91 (0.55, 29.27)	0.04
生活部門の尺度									
活動	-0.86	-0.38	-1.52	-4.08 (-14.54, 6.38)	0.44	0.17 (-9.56, 9.91)	0.97	-4.26 (-14.10, 5.58)	0.39
独立性	4.44	2.12	0.00	0.84 (-13.08, 14.75)	0.90	0.44 (-12.69, 13.57)	0.95	0.40 (-12.53, 13.33)	0.95
社会的関係	2.41	-7.46	2.58	-0.12 (-12.21, 11.97)	0.98	-7.16 (-19.05, 4.73)	0.23	7.04 (-4.63, 18.71)	0.23
感情	3.70	-2.45	-4.76	6.56 (-5.05, 18.18)	0.26	1.17 (-9.46, 11.80)	0.82	5.39 (-4.83, 15.61)	0.29
身体ｲﾒｰｼﾞ	2.59	-3.76	-2.58	-0.73 (-14.42, 12.96)	0.91	-3.55 (-16.18, 9.09)	0.57	2.81 (-9.77, 15.39)	0.65
総点数	1.74	-5.85	-1.43	2.15 (-6.55, 10.86)	0.62	-4.72 (-12.6, 3.16)	0.23	6.88 (-1.15, 14.90)	0.091

注) INQoL は各項目最高 100 点で高得点ほど QoL が低い。

表 2.7.6.4.2-14 INQoL 点数の投与前からの変化の比較 48 週時

	治療群 算術平均				治療群間比較 最小二乗平均変化量の差 (95%信頼区間)			
	6/6 g/日 n=15	3/3 g/日 n=18	0/6 g/日 n=9	0/3 g/日 n=5	0/6+6/6 g/日 (n=24) 対 0/3+3/3 g/日 (n=23)	P 値 ANCOVA /GEE	6/6 g/日 (n=15) 対 3/3 g/日 (n=18)	P 値 ANCOVA /GEE
症状部門の尺度								
筋力低下	2.46	5.88	-4.68	4.21	-8.46 (-19.30, 2.38)	0.12/ 0.044	-10.65 (-22.51, 1.21)	0.077/ 0.11
こわばり	-0.70	0.31	9.36	14.74	-3.81 (-14.86, 7.25)	0.49/ 0.37	-1.75 (-13.72, 10.22)	0.77/ 0.5002
痛み	-3.86	-1.55	-5.26	6.32	-6.00 (-18.03, 6.04)	0.32/ 0.31	-1.11 (-14.03, 11.81)	0.86/ 0.901
疲れ	5.96	-8.36	9.36	12.63	3.16 (-10.19, 16.50)	0.64/ 0.58	9.15 (-5.40, 23.71)	0.21/ 0.087
生活部門の尺度								
活動	-5.25	-0.22	-3.70	0.19	-7.84 (-19.97, 4.30)	0.199/ 0.17	-8.16 (-21.03, 4.71)	0.21/ 0.25
独立性	2.59	0.49	1.54	-5.00	1.53 (-11.84, 14.90)	0.82/ 0.75	0.65 (-13.13, 14.42)	0.93/ 0.9003
社会的関係	0.43	-0. 16	2.67	18.52	-8.01 (-19.10, 3.075)	0.15/ 0.14	-1.54 (-13.57, 10.49)	0.797/ 0.702
感情	-0.19	-1.14	-8.33	-3.89	-1.44 (-10.11, 7.24)	0.74/ 0.59	1.57 (-7.86, 11.00)	0.74/ 0.94
身体ｲﾒｰｼﾞ	6.30	-0.49	-9.26	1.11	-2.09 (-14.66, 10.48)	0.74/ 0.72	5.41 (-8.40, 19.23)	0.43/ 0.46
総点数	-2.44	-2.97	-5.00	7.78	-5.88 (-14.60, 2.84)	0.18/ 0.083	1.31 (-8.41, 11.03)	0.79/ 0.99

2.7.6.4.2.3.4 歩行関連試験

投与前の 6 分間歩行試験（6MWT）の歩行距離は本剤 6 g/日、3 g/日、プラセボ群の順に 299.7±163.2、246.1±105.5、279.9±137.0 m（平均値±SD）であった。24 週においては、すべての群で 6MWT、2MWT の歩行距離の変化は僅かであった。48 週でも 24 週と同様に変化は僅かであった。（表 2.7.6.4.2-15）

歩行速度試験では 24 又は 48 週において僅かな変化が認められた。被験者は股関節屈曲の機能がほとんど失われ、多くが AFO（足首から足の装具）を使用し足底が固く足が曲がらないので歩行の際に前方に足を持ち上げることが出来ず頻繁に転倒した。快適な速度の予想標準値に対する百分率の投与前値が 61%であるのに対して、最高速度の予想標準値に対する百分率の投与前値は 46%であった。装具を装着すると、安定性が著しく損なわれ、歩行速度を上げるのに支障を来す可能性があると考えられる。

表 2.7.6.4.2-15 歩行関連試験の投与前後の比較

24 週時の比較							
評価項目	治療群 投与前からの変化量 算術平均			治療群間比較 最小二乗平均変化量の差 (95%信頼区間)			
	SA-ER 6 g/日 n=15	SA-ER 3 g/日 n=18	プラセボ n=14	6 g/日 (N=15) 対 プラセボ (n=14)	P 値	3 g/日 (n=18) 対 プラセボ (n=14)	P 値
6 分間歩行試験 (6MWT)、m	+4.5	−4.6	+5.0	+0.53 (−16.45, 17.52)	0.95	−6.65 (−23.70, 10.39)	0.44
2MWT、m	+0.60	−1.47	+2.14	−1.59 (−8.45, 5.28)	0.65	−3.57 (−9.16, 2.02)	0.21
歩行速度：快適な速度、cm/秒	−3.24	−7.63	−4.30	+0.64 (−9.48, −10.76)	0.90	−5.19 (−15.70, 5.32)	0.33
歩行速度：最高速度、cm/秒	−0.4	−8.3	−2.2	+1.65 (−8.86, 12.16)	0.76	−6.16 (−16.21, 3.89)	0.23

48 週時の比較								
評価項目	治療群 投与前からの変化量 算術平均				治療間比較 最小二乗平均変化量の差 (95%信頼区間)			
	6/6 g/日 n=15	3/3 g/日 n=18	0/6 g/日 n=9	0/3 g/日 n=5	0/6+6/6 g/日 (n=24) 対 0/3+3/3 g/日 (N=23)	P 値	6/6 g/日 (n=15) 対 3/3 g/日 (n=18)	P 値
6MWT、m	−10.6	−6.6	+1.2	−6.2	+2.41 (−14.30, 19.12)	0.78	−2.80 (−22.88, 17.28)	0.78
歩行速度：快適な速度、cm/秒	−3.54	−5.30	−2.10	−0.55	+1.51 (−5.03, 8.06)	0.65	+3.03 (−2.56, 8.62)	0.29
歩行速度：最高速度、cm/秒	−1.10	−5.50	−1.80	−1.40	+2.01 (−5.24, 9.26)	0.59	+4.37 (−2.65, 11.38)	0.22

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

負荷上腕挙げ試験及び坐位立位変換試験では本剤 6 g/日の投与にて 48 週時にわずかな効果がみられた。(表 2.7.6.4.2-16)

表 2.7.6.4.2-16 負荷上腕挙げ試験、坐位立位変換試験、階段昇り試験の投与前後の比較

24 週時の比較							
評価項目	治療群 投与前からの変化量 算術平均値			治療群間比較 最小二乗平均変化量の差 (95%信頼区間)			
	6 g/日 n=15	3 g/日 n=18	プラセボ n=14	6 g/日 (n=15) 対 プラセボ (n=14)	P 値	3 g/日 (n=18) 対 プラセボ (n=14)	P 値
負荷上腕挙げ試験、回/30 秒	+2.08	+2.85	+2.46	−0.59 (−5 .19, 4.01)	0.80	+0.35 (−4.45, 5.14)	0.89
坐位立位変換試験、回/30 秒	+1.36	+0.44	+0.43	+0.92 (−0.76, 2.61)	0.28	+0.25 (−1.67, 2.17)	0.80
階段昇り試験、秒	+0.81	+2.49	+5.83	−2.14 (−5.79, 1.51)	0.25	−2.03 (−5.83, 1.78)	0.30

48 週時の比較								
評価項目	治療群 投与前からの変化量 算術平均				治療間比較 最小二乗平均変化量の差 (95%信頼区間)			
	6/6 g/日 n=15	3/3 g/日 n=18	0/6 g/日 n=9	0/3 g/日 n=5	0/6+6/6 g/日 (n=24) 対 0/3+3/3 g/日 (n=23)	P 値	6/6 g/日 (n=15) 対 3/3 g/日 (n=18)	P 値
負荷上腕挙げ試験、回/30 秒	+5.77	+2.21	+3.31	+1.88	+2.37 (−3.23, 7.98)	0.41	+2.90 (−0.31, 6.10)	0.076
坐位立位変換試験、回/30 秒	+2.23	+0.63	+1.56	−0.80	+1.84 (−0.26, 3.93)	0.086	+1.32 (−0.80, 3.44)	0.22
階段昇り試験、秒	+0.89	+6.46	+1.51	+0.73	−2.42 (−8.15, 3.31)	0.41	−5.02 (−16.14, 6.10)	0.38

2.7.6.4.2.4 安全性

概して、アセノイラミン酸は忍容性が極めて良好であると考えられた。有害事象の発現した被験者の割合と本剤投与とに明らかな関係は認められなかった。最初の 24 週では、6 g/日及び 3 g/日の本剤群では全被験者に 1 つ以上の有害事象がみられたが、プラセボ群では 13/14 例（92.9%）でみられた。48 週の試験期間を通じて死亡例あるいは重篤な有害事象はみられず、大部分の被験者で重症度はグレード 1 又は 2 であった（表 2.7.6.4.2-17）。

本剤 3 g/日群の 1 例で肝酵素上昇の有害事象が悪化したため投与を中止した。ALT は 110 U/L、GGT は 218 U/L、ビリルビン、アルカリフォスファターゼは正常であったが、投与前から GGT は上昇していた。

表 2.7.6.4.2-17 プラセボ対照期間（最初の 24 週）及び全試験期間（48 週）における有害事象の概要(安全性対象集団)

	プラセボ対照期間 0～24 週			全試験期間 0～48 週			
	6 g/日 n=15	3 g/日 n=18	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ n=14	6/6 g/日 n=15	3/3 g/日 n=18	0/6 g/日 n=9	0/3 g/日 n=5
有害事象発現例 n(%)	15 (100.0)	18 (100.0)	13 (92.9)	15 (100.0)	18 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)
有害事象による中止例 n(%)	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	0	0
有害事象の最高重症度[a,b] n(%)							
グレード 1	4 (26.7)	6 (33.3)	6 (42.9)	3 (20.0)	3 (16.7)	3 (33.3)	2 (40.0)
グレード 2	9 (60.0)	10 (55.6)	6 (42.9)	10 (66.7)	12 (66.7)	6 (66.7)	2 (40.0)
グレード 3	2 (13.3)	2(11.1)	1 (7.1)	2 (13.3)	3 (16.7)	0	1 (20.0)
グレード 4	0	0	0	0	0	0	0
グレード 5	0	0	0	0	0	0	0
治験薬と関連のある有害事象 n(%)[c]	10 (66.7)	11 (61.1)	7 (50.0)	10 (66.7)	14 (77.8)	4 (44.4)	4 (80.0)
SAE 発現例 n(%)	0	0	0	0	0	0	0

a) グレード 1：軽度。通常の生活に影響なし。グレード 2：中等度：不便度は低く、日常生活に影響が出る可能性がある。グレード 3：重篤。日常生活に影響をきたし、投与又は治療を要する。グレード 4：生命の危険がある。生命又は障害にリスク。グレード 5：死亡

b) 0-24 週間の間に発現した最も重症度の高い有害事象が発現し、同じ被験者で、24-48 週間の間で、より重症度の高い同じ有害事象が発現した場合、その有害事象の重症度は変更した。即ち、0-48 週間の集計において、最も重症度の高い有害事象に、その被験者を割り付けた。

c) 治験薬と関連のある有害事象は、治験薬と関連の可能性がある有害事象、及び治験薬と多分関連のある有害事象とした。

最も多く認められた治験薬と関連のある有害事象は消化器症状（下痢、放屁、腹痛、消化不良）及び疲労であった。有害事象はプラセボ群のある最初の 24 週と 48 週全期間とで同様なパターンであった。下痢は本剤でプラセボより多く認められた。下痢は 1 件がグレード 2（中等度）で、他はグレード 1（軽度）であった。プラセボ群で下痢がみられた被験者で本剤に移行してからも下痢がみられた被験者はなかった（表 2.7.6.4.2-18）。

表 2.7.6.4.2-18 プラセボ対照期間（最初の 24 週）及び全試験期間（48 週）における有害事象の MedDRA の器官別大分類及び基本語による分類（2 例以上に発現した有害事象）

	プラセボ対照期間 0～24 週			全試験期間 0～48 週			
	6 g/日 n=15	3 g/日 n=18	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ n=14[a]	6/6 g/日 n=15	3/3 g/日 n=18	0/6 g/日 n=9[a]	0/3 g/日 n=5[a]
有害事象発現例 n(%)	15 (100.0)	18 (100.0)	13 (92.9)	15 (100.0)	18 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)
	有害事象発現例、n(%)[b]						
耳及び迷路障害	2 (13.3)	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (13.3)	1 (5.6)	1 (11.1)	0
耳垢栓塞	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)	0	0	0
耳痛	0	1 (5.6)	1 (7.1)	0	1 (5.6)	1 (11.1)	0
眼障害	0	2 (11.1)	0	1 (6.7)	3 (16.7)	0	0
胃腸障害	9 (60.0)	12 (66.7)	6 (42.9)	13 (86.7)	14 (77.8)	4 (44.4)	4 (80.0)
下痢	4 (26.7)	6 (33.3)	0	5 (33.3)	6 (33.3)	0	0
腹痛	3 (20.0)	3 (16.7)	1 (7.1)	4 (26.7)	3 (16.7)	1 (11.1)	0
放屁	3 (20.0)	2 (11.1)	2 (14.3)	4 (26.7)	3 (16.7)	1 (11.1)	1 (20.0)
消化不良	1 (6.7)	2 (11.1)	2 (14.3)	1 (6.7)	4 (22.2)	0	3 (60.0)
悪心	1 (6.7)	1 (5.6)	2 (14.3)	2 (13.3)	3 (16.7)	1 (11.1)	1 (20.0)
腹部不快感	0	2 (11.1)	0	0	2 (11.1)	0	1 (20.0)
腹部膨満	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)	0	0	0
便秘	0	2 (11.1)	0	0	2 (11.1)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (5.6)	1 (7.1)	1 (6.7)	1 (5.6)	0	1 (20.0)
嘔吐	1 (6.7)	1 (5.6)	0	2 (13.3)	2 (11.1)	0	0
上腹部痛	0	1 (5.6)	0	1 (6.7)	2 (11.1)	0	0
アフタ性口内炎	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	1 (5.6)	0	0
歯痛	0	0	1 (7.1)	0	1 (5.6)	2 (22.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	5 (33.3)	6 (33.3)	5 (35.7)	8 (53.3)	9 (50.0)	3 (33.3)	3 (60.0)
疲労	3 (20.0)	3 (16.7)	2 (14.3)	5 (33.3)	6 (33.3)	2 (22.2)	3 (60.0)
インフルエンザ様疾患	2 (13.3)	2 (11.1)	3 (21.4)	4 (26.7)	3 (16.7)	1 (11.1)	2 (40.0)
末梢性浮腫	1 (6.7)	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (13.3)	1 (5.6)	1 (11.1)	1 (20.0)
疼痛	1 (6.7)	1 (5.6)	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (11.1)	2 (22.2)	0
感染症及び寄生虫症	7 (46.7)	6 (33.3)	9 (64.3)	7 (46.7)	10 (55.6)	6 (66.7)	4 (80.0)
鼻咽頭炎	1 (6.7)	1 (5.6)	4 (28.6)	1 (6.7)	4 (22.2)	3 (33.3)	2 (40.0)
上気道感染	2 (13.3)	2 (11.1)	1 (7.1)	2 (13.3)	2 (11.1)	0	1 (20.0)
咽頭炎	2 (13.3)	0	1 (7.1)	2 (13.3)	2 (11.1)	2 (22.2)	0
感染性結膜炎	1 (6.7)	1 (5.6)	0	1 (6.7)	1 (5.6)	0	0
インフルエンザ	1 (6.7)	1 (5.6)	0	1 (6.7)	1 (5.6)	0	1 (20.0)
尿路感染	0	0	0	0	2 (11.1)	1 (11.1)	0
副鼻腔炎	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (20.0)
ウイルス性上気道感染	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	1 (5.6)	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	10 (66.7)	13 (72.2)	8 (57.1)	15 (100.0)	15 (83.3)	6 (66.7)	4 (80.0)
処置による疼痛	6 (40.0)	8 (44.4)	4 (28.6)	13 (86.7)	13 (72.2)	5 (55.6)	3 (60.0)
転倒	2 (13.3)	2 (11.1)	2 (14.3)	2 (13.3)	3 (16.7)	1 (11.1)	1 (20.0)
挫傷	3 (20.0)	2 (11.1)	2 (14.3)	3 (20.0)	3 (16.7)	2 (22.2)	0
靭帯捻挫	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	0	0	1 (20.0)
肉離れ	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)	0	0	0
処置後血腫	0	1 (5.6)	0	0	2 (11.1)	0	1 (20.0)
処置後腫脹	0	0	0	1 (6.7)	1 (5.6)	0	0
擦過傷	1 (6.7)	1 (5.6)	0	1 (6.7)	1 (5.6)	0	0
臨床検査	1 (6.7)	5 (27.8)	0	3 (20.0)	8 (44.4)	2 (22.2)	0
肝機能検査異常	1 (6.7)	2 (11.1)	0	2 (13.3)	2 (11.1)	0	0
代謝及び栄養障害	2 (13.3)	1 (5.6)	1 (7.1)	4 (26.7)	2 (11.1)	0	1 (20.0)
ビタミン D 欠乏	0	1 (5.6)	1 (7.1)	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)
ビタミン B12 欠乏	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	0	0	1 (20.0)
筋骨格系及び結合組織障害	11 (73.3)	13 (72.2)	10 (71.4)	14 (93.3)	14 (77.8)	5 (55.6)	5 (100.0)
背部痛	2 (13.3)	5 (27.8)	4 (28.6)	4 (26.7)	7 (38.9)	3 (33.3)	2 (40.0)
関節痛	2 (13.3)	7 (38.9)	4 (28.6)	6 (40.0)	7 (38.9)	1 (11.1)	3 (60.0)
四肢痛	3 (20.0)	2 (11.1)	4 (28.6)	3 (20.0)	2 (11.1)	1 (11.1)	3 (60.0)
筋骨格痛	1 (6.7)	2 (11.1)	3 (21.4)	3 (20.0)	4 (22.2)	2 (22.2)	1 (20.0)
筋肉痛	4 (26.7)	1 (5.6)	2 (14.3)	5 (33.3)	2 (11.1)	1 (11.1)	2 (40.0)

	プラセボ対照期間 0～24 週			全試験期間 0～48 週			
	6 g/日 n=15	3 g/日 n=18	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ n=14[a]	6/6 g/日 n=15	3/3 g/日 n=18	0/6 g/日 n=9[a]	0/3 g/日 n=5[a]
単径部痛	0	1 (5.6)	2 (14.3)	0	1 (5.6)	1 (11.1)	1 (20.0)
筋力低下	0	3 (16.7)	0	0	3 (16.7)	0	0
頚部痛	1 (6.7)	1 (5.6)	1 (7.1)	1 (6.7)	1 (5.6)	1 (11.1)	0
側腹部痛	1 (6.7)	1 (5.6)	0	1 (6.7)	1 (5.6)	0	0
筋痙縮	1 (6.7)	0	1 (7.1)	1 (6.7)	1 (5.6)	1 (11.1)	0
関節腫脹	0	1 (5.6)	0	1 (6.7)	1 (5.6)	0	1 (20.0)
筋骨格硬直	1 (6.7)	0	0	2 (13.3)	0	0	0
神経系障害	6 (40.0)	7 (38.9)	6 (42.9)	8 (53.3)	8 (44.4)	5 (55.6)	4 (80.0)
頭痛	5 (33.3)	4 (22.2)	5 (35.7)	6 (40.0)	5 (27.8)	5 (55.6)	3 (60.0)
錯感覚	2 (13.3)	0	1 (7.1)	2 (13.3)	0	2 (22.2)	1 (20.0)
浮動性めまい	1 (6.7)	4 (22.2)	1 (7.1)	1 (6.7)	4 (22.2)	0	1 (20.0)
感覚鈍麻	1 (6.7)	2 (11.1)	0	1 (6.7)	2 (11.1)	0	0
片頭痛	1 (6.7)	1 (5.6)	0	1 (6.7)	1 (5.6)	0	0
異常感覚	0	0	1 (7.1)	0	0	2 (22.2)	0
精神障害	0	2 (11.1)	4 (28.6)	2 (13.3)	6 (33.3)	2 (22.2)	2 (40.0)
不安	0	0	1 (7.1)	2 (13.3)	3 (16.7)	1 (11.1)	0
うつ病	0	1 (5.6)	2 (14.3)	0	3 (16.7)	2 (22.2)	0
不眠症	0	1 (5.6)	2 (14.3)	0	1 (5.6)	0	2 (40.0)
腎及び尿路障害	2 (13.3)	2 (11.1)	0	3 (20.0)	2 (11.1)	0	2 (40.0)
排尿困難	0	0	0	0	0	0	2 (40.0)
生殖系及び乳房障害	3 (20.0)	2 (11.1)	0	3 (20.0)	2 (11.1)	0	0
月経困難症	1 (6.7)	1 (5.6)	0	1 (6.7)	1 (5.6)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4 (26.7)	4 (22.2)	5 (35.7)	8 (53.3)	6 (33.3)	3 (33.3)	4 (80.0)
咳嗽	0	0	3 (21.4)	1 (6.7)	2 (11.1)	2 (22.2)	1 (20.0)
発声障害	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (20.0)
呼吸困難	0	0	1 (7.1)	0	1 (5.6)	1 (11.1)	0
鼻閉	3 (20.0)	2 (11.1)	2 (14.3)	5 (33.3)	3 (16.7)	1 (11.1)	1 (20.0)
口腔咽頭痛	0	1 (5.6)	3 (21.4)	2 (13.3)	1 (5.6)	2 (22.2)	3 (60.0)
湿性咳嗽	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	0	1 (20.0)
鼻漏	1 (6.7)	0	1 (7.1)	3 (20.0)	1 (5.6)	1 (11.1)	0
副鼻腔うっ血	0	1 (5.6)	0	1 (6.7)	1 (5.6)	0	0
皮膚及び皮下組織障害	2 (13.3)	3 (16.7)	1 (7.1)	4 (26.7)	4 (22.2)	1 (11.1)	2 (40.0)
皮膚乾燥	0	0	0	1 (6.7)	1 (5.6)	1 (11.1)	0
発疹	0	2 (11.1)	1 (7.1)	2 (13.3)	3 (16.7)	0	1 (20.0)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (20.0)
外科及び内科処置	2 (13.3)	0	1 (7.1)	2 (13.3)	1 (5.6)	1 (11.1)	0
血管障害	2 (13.3)	1 (5.6)	0	3 (20.0)	2 (11.1)	0	0
血腫	1 (6.7)	0	0	2 (13.3)	1 (5.6)	0	0

a 0～24 週でプラセボを服用した被験者は 24～48 週では 3 g/日又は 6 g/日の SA-ER を服用した。
b 有害事象は MedDRA v15.1 を使用してコード化した。被験者に同じ基本語又は期間別大分類の有害事象が 2 件以上発現した場合でも 1 件のみを数える。
被験者の百分率は治療群における総数を基にした。

6 例の被験者においてグレード 3（重症）と判定された有害事象が発現した（表 2.7.6.4.2-19）。2 例は筋生検に関連するもので、処置による疼痛であった。1 例に創離開が、もう 1 例に四肢痛が併せて認められた。他に嘔吐、疼痛、インフルエンザ、軟部組織感染が 1 件ずつ認められた。グレード 4 又はグレード 5 の有害事象はなかった。

表 2.7.6.4.2-19 重症度がグレード 3 の有害事象

	プラセボ対照期間 0～24 週			全試験期間 0～48 週			
	6 g/日 n=15	3 g/日 n=18	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ n=14[a]	6/6 g/日 n=15	3/3 g/日 n=18	0/6 g/日 n=9[a]	0/3 g/日 n=5[a]
有害事象発現例 n(%)	15 (100.0)	18 (100.0)	13 (92.9)	15 (100.0)	18 (100.0)	9 (100.0)	5 (100.0)
CTCAE グレード 3[b] 有害事象の発現例 n(%)	2 (13.3)	2(11.1)	1 (7.1)	2 (13.3)	3 (16.7)	0	1 (20.0)
グレード 3 有害事象(PT)	有害事象発現例、n(%)						
嘔吐	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0
処置による疼痛	0	2 (11.1)	0	0	2 (11.1)	0	0
疼痛	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
四肢痛	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	0	0
創離開	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	0	0
インフルエンザ	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0
軟部組織感染	0	0	1 (7.1)	0	0	0	1 (20.0)

a 0～24 週でプラセボを服用した被験者は 24～48 週では本剤 3 g/日又は 6 g/日を服用した。
b CTCAE グレード 3 重度 - 日常活動に支障あり、一般に投薬、治療の要あり

実薬群の 5 例の被験者で肝機能検査異常の有害事象がみられたが、プラセボ群ではみられなかった。ALT 及び AST 値は 100 U/L 未満で、GGT は概して正常、血清 CK 値も同時に上昇しており、肝障害より骨格筋障害に関連して肝機能検査値が上昇していることが示唆された（表 2.7.6.4.2-20）。

浮動性めまいも実薬群でプラセボ群より多く認められた（24 週時本剤群 5 例、プラセボ群 1 例）。多くが軽度（グレード 1）で 2 件が中等度（グレード 2）の浮動性めまいであった。本剤 3 g/日群の 1 例は浮動性めまい（10 日間持続、中等度、多分関連あり）の有害事象のために治験薬を計 20 回服用しなかった。本試験の報告書では以上のように、浮動性めまいが実薬に多く認められたとしているが、0～24 週では 6 g/日で 1 例（6.7%）、3 g/日で 4 例（22.2%）、プラセボで 1 例（7.1%）、0～48 週で 6/6 g/日で 1 例（6.7%）、3/3 g/日で 4 例（22.2%）、0/6 g/日で 0 例、0/3 g/日で 1 例（20.0%）であり、例数が少なく用量相関はない。

バイタルサイン、身体所見に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

表 2.7.6.4.2-20 肝機能異常の一覧

治療群 g/日	被験者 No.	有害事象 医師の記載	有害事象 基本語	CTCAE グレード	検査値 (スクリーニング、投与前値、最高値、最終値)	治験薬との関連性	転帰	コメント
6/6	AN*	肝機能検査値の上昇	肝機能検査異常	1	ALT (82、79、88、85) AST (20、17、28、24) GGT (22、25、27、21) CK (-、248、488、227)	関連の可能性あり	回復	2 型糖尿病の病歴
6/6	AO*	肝機能検査値上昇の悪化	肝機能検査異常	1	ALT (47、48、83、53) AST (33、36、51、40) GGT (20、17、37、20) CK (-、957、957、795)	関連の可能性あり	回復	肝機能検査値の上昇の病歴（試験開始時の持続）
3/3	AP*	肝機能検査値の上昇	肝機能検査異常	2	ALT (33、33、98、39) AST (22、21、57、26) GGT (11、9、14、9) CK (-、571、812、706)	関連の可能性あり	回復	なし
3/3	AQ*	肝酵素異常の悪化	肝酵素異常	1	ALT (48、53、110、44) AST (28、36、65、35) GGT (122、118、218、83) BIL (7、8.9、14.9、14.2) ALP (83、82、107、71)	関連の可能性あり	試験中止	肝機能検査値の上昇の病歴（試験開始時の上昇の持続）

＊新薬承認情報提供時に置換

治療群 g/日	被験者 No.	有害事象 医師の記載	有害事象 基本語	CTCAE グレード	検査値 （スクリーニング、投与前値、最高値、最終値）	治験薬との関連性	転帰	コメント
					CK（-、192、209、209）			
3/3	AR*	肝機能検査値の上昇	肝機能検査異常	2	ALT（50、49、80、75） AST（41、41、62、55） GGT（32、32、33、28） CK（-、967、1493、1194）	多分関連あり	未だ回復せず	肝機能検査値の上昇の病歴（試験開始時の上昇の持続）

注）単位及び基準値 ALT：U/L、男 0～44、女 0～33　AST:U/L、男 53～129、女 42～98　GGT：U/L、男 0～54、女 0～37
BIL：μmol/L、男女 5.1～20.5　ALP：U/L、男 53～129、女 42～98　CK：U/L、男 32～294、女 33～211

2.7.6.4.2.5 薬物動態/薬力学

GNE ミオパチーの被験者において、血清中遊離シアル酸濃度は正常者に比べ有意に低値を示した。全被験者の投与前値の血清中遊離シアル酸濃度の平均値±SD は 0.17±0.030 μg/mL、正常者(n=47、年齢範囲 18～78 歳)の 0.20±0.047 μg/mL より 15.0%低下していた。本剤の投与開始後 6 週の最初の測定で用量相関のある血清中遊離シアル酸濃度の上昇が認められ、12 週で最高値に達し、安定して推移した。24 週の濃度は本剤 6 g/日で 0.38±0.124 μg/mL、本剤 3 g/日で 0.28±0.077 μg/mL となり、投与前値からの最小二乗平均変化量はそれぞれ 0.22 μg/mL 及び 0.10 μg/mL であった。プラセボ群の血清中遊離シアル酸濃度はほとんど変化なく推移した（最小二乗平均変化量は 24 週で-0.002 であった[血清中遊離シアル酸濃度の平均値±SD は 0.17±0.040 μg/mL]）。投与前値から 24 週までの血清中遊離シアル酸濃度の最小二乗平均変化量は、プラセボに対して 6 g/日で P<0.0001、3 g/日で P=0.0010、また 3 g/日に対して 6 g/日で P=0.0004 と、それぞれ統計学的に有意であった。

48 週時の 6/6 g/日群の血清中遊離シアル酸濃度は 3/3 g/日より有意に高値を示した（+0.1167 μg/mL;P=0.035）。48 週時の血清中遊離シアル酸濃度は 24 週から 3 g/日又は 6 g/日に移行した被験者においても上昇したが、0/6 g/日及び 6/6 g/日を合わせた群と 0/3 g/日及び 3/3 g/日を合わせた群には有意な差はみられなかった（図 2.7.6.4.2-7）。

＊新薬承認情報提供時に置換

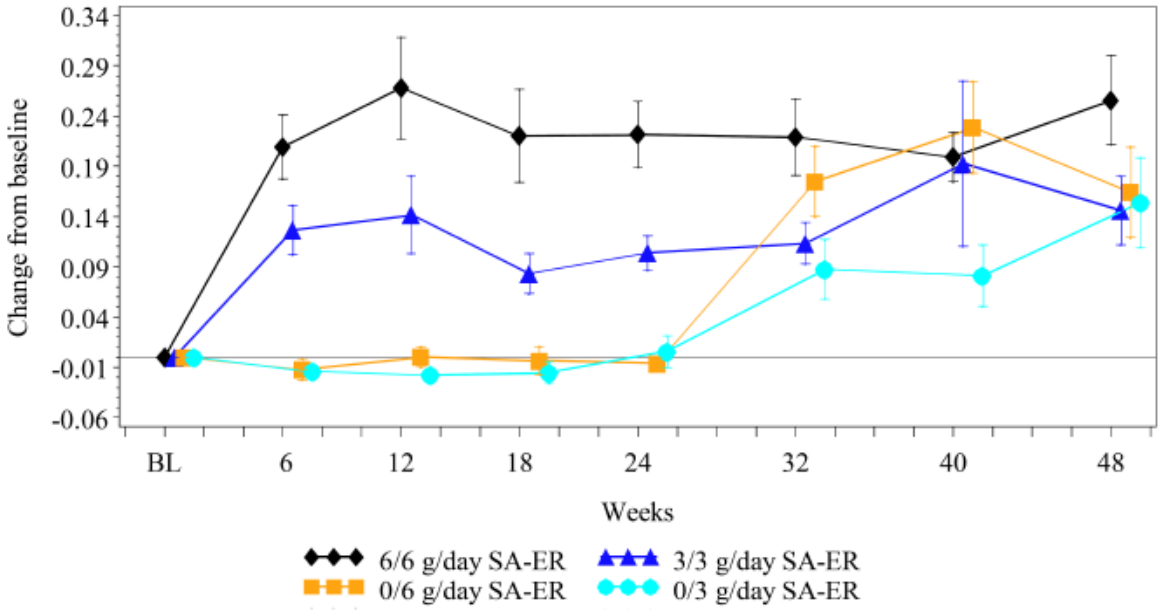


図 2.7.6.4.2-7 血清中遊離アセノイラミン酸濃度の投与前からの変化量の推移

平均値±標準誤差　注:変化量は投与開始前からの変化。

試験対象全体の尿中遊離シアル酸濃度の投与前値は 42.73 μg/mg クレアチニンであった。投与開始後の各時点で尿中遊離シアル酸濃度の用量依存の増加を認めたが、本剤 3 g/日群では濃度のばらつきが大きかった。24 週では尿中遊離シアル酸濃度は、6 g/日群及び 3 g/日群で投与前より 164.51 μg/mg クレアチニン及び 27.98 μg/mg クレアチニンだけそれぞれ増加したが、プラセボ群は投与前と同様な濃度であった（表 2.7.6.4.2-21）。

表 2.7.6.4.2-21 クレアチニン値で補正した尿中遊離シアル酸の投与前からの変化量（24 週）

要約統計量	6 g/日 SA-ER 群 n=15	3 g/日 SA-ER 群 n=18	プラセボ n=14	全例 n=47
n	13	16	12	41
平均値、μg/mg クレアチニン	164.51	27.98	1.68	63.57
SD	173.014	95.477	7.321	131.834
中央値	85.75	29.40	0.98	28.72
最小値、最大値	-14.6, 608.8	-225.1, 236.9	-7.2, 15.4	-225.1, 608.8

GNE ミオパチー被験者から採取した大腿四頭筋、腓腹筋、三角筋の筋生検検体では、筋肉バンクにある正常者の標本に比べ遊離シアル酸濃度が大きく低下しており（72～85%;P< 0.025）、疾患の成因を裏付ける結果であったが、総シアル酸濃度はばらつきが大きかった（図 2.7.6.4.2-8）。

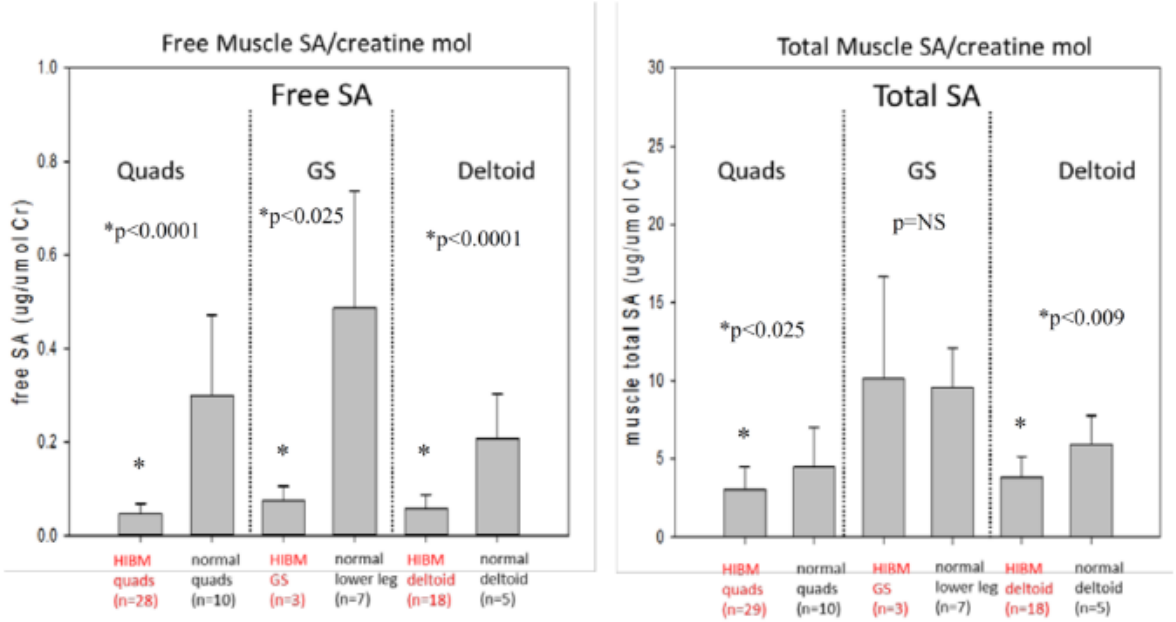


図 2.7.6.4.2-8 クレアチニン値で補正した筋肉の遊離（左図）及び総（右図）シアル酸濃度
（それぞれ大腿四頭筋、腓腹筋、三角筋の順に、左棒グラフ：GNE ミオパチー被験者、右棒グラフ：正常者）

本剤投与後の筋生検又は病理における遊離又は総シアル酸濃度の変化に関連するデータの解釈は、得られる標本の大きさや質にばらつきがあり欠測もあるので大変難しかった。解析は筋肉量の少ない組織を除き、使用できる組織はすべて使用した。

48 週では大腿四頭筋の遊離シアル酸濃度は 6/6 g/日で投与前値より 18%増加した。他の筋肉の遊離シアル酸及び総シアル酸は大きくばらついた。

投与前及び 24 週で上下肢の筋生検にて萎縮性筋線維、縁取り空胞、酸性フォスファターゼ、封入体、アミロイド、他の GNE ミオパチーの病理学的特徴を評価した。MRI で残存する筋肉量を調べ、筋生検に必要な検体を特定の筋肉から採取した。検体の多くは、上肢は三角筋、下肢は大腿四頭筋から採取した。三角筋と大腿四頭筋は両方とも大きな筋肉で近位筋群に属するが、この疾患の歩行可能な被験者群では酷く侵されていないと思われる。このことは投与開始前に採取した検体の病理変化が比較的小さいことからもわかる。投与開始前の検体の約 40～50%でわずかな病理変化を示し、検体間でばらつきが大きかったため、経時的変化の評価が困難であった。投与前の異常が低頻度であったので解析が難しくなり、その結果投与前と 24 週時を比較して三角筋の萎縮した筋線維又は縁取り空胞に有意な変化や傾向がみられなかった（表 2.7.6.4.2-22）。大腿四頭筋においても結果は同様であった。二頭筋及び腓腹筋からの検体もいくつか採取できたが、筋組織は小さく線維組織や脂肪が含まれ、多くで評価に十分な量の検体が得られなかった。

表 2.7.6.4.2-22 三角筋の萎縮性筋線維病理点数

	6 g/日 n=15	3 g/日 n=18	プラセボ n=14	計 n=47
投与前点数	被験者 n(%)			
0	7 (46.7)	4 (22.2)	3 (21.4)	14 (29.8)
0.5	1 (6.7)	2 (11.1)	2 (14.3)	5 (10.6)
1	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (14.3)	4 (8.5)
1.5	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (7.1)	3 (6.4)
2	1 (6.7)	3 (16.7)	0 (0.0)	4 (8.5)
2.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (2.1)
3.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (4.3)
24 週点数	被験者 n(%)			
0	4 (26.7)	6 (33.3)	1 (7.1)	11 (23.4)
0.5	3 (20.0)	1 (5.6)	1 (7.1)	5 (10.6)
1	5 (33.3)	1 (5.6)	4 (28.6)	10 (21.3)
1.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	0 (0.0)	1 (5.6)	3 (21.4)	4 (8.5)
2.5	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	3 (6.4)
3	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.1)
3.5	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (2.1)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

試験に参加した GNE ミオパチー被験者の投与前 CK 濃度の平均値±SD は 378.8±359.8 U/L(範囲 88～1530 U/L)であり男女の正常域より高値を示した。24 週時には本剤 6 g/日群で投与前より約 10%(-26.9 U/L)低下した。反対にプラセボ群の血清 CK 濃度は 24 週時に 10%以上上昇し(+38.6 U/L)、本剤 3 g/日群はプラセボと 6 g/日の間であった。データはプラセボ対照期間において本剤が CK を用量依存に低下させるものであった（図 2.7.6.4.2-9)。48 週において両群に有意な差はなかったが、0/6 g/日と 6/6 g/日を合わせた群及び 0/3 g/日と 3/3 g/日を合わせた群ともに投与前値より約 10%の血清 CK の低下を示した。

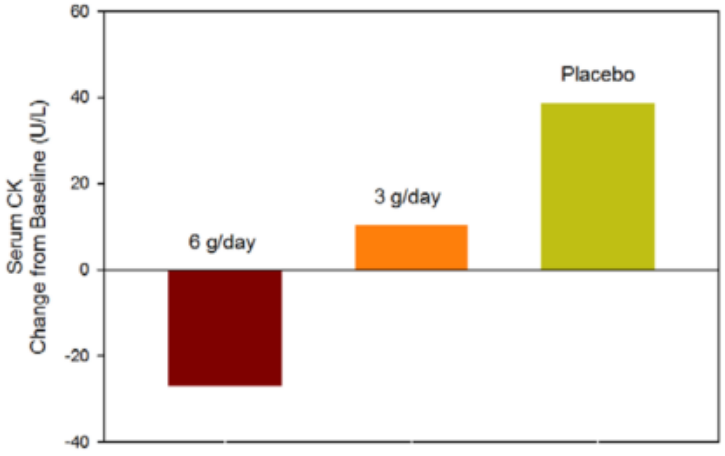


図 2.7.6.4.2-9 血清 CK 濃度の投与前値からの変化量（24 週時）

電気抵抗筋電図（EIM）を 0 及び 24 週時に測定し、非侵襲性の電気生理における変化から治療による筋肉の変化が評価可能かどうか検討した。GNE ミオパチーの被験者は筋線維への障害に伴い EIM 位相値が高値を示した。24 週時 EIM 位相値は 6 g/日群では測定した全筋肉群で有意に減少したが、3 g/日及びプラセボ群では有意な変化を認めなかった。6 g/日群における筋力の変化/維持と電気抵抗の変化が一貫しており、6 g/日投与における電気生理上の変化が筋肉の健康回復を示すことが示唆された（表 2.7.6.4.2-23）。

表 2.7.6.4.2-23 両側の電気抵抗筋電図(53kHz 位相値):投与前から 24 週の平均変化

	投与前から 24 週までの変化（平均値）		
治療群	6 g/日 SA-ER	3 g/日 SA-ER	プラセボ
両側の近位筋	-0.4515	0.0010	0.2606
両側の遠位筋	-0.4075	0.0726	0.3688
両側の上肢	-0.3755	0.1032	0.2023
両側の下肢	-0.2617	0.1669	0.2461
両側の全筋肉	-0.3321	0.1321	0.2592

出典: Skulpt* EIM 報告書 表 1　（*：脂肪や筋肉の質を測定する器機の名称［商標］）

上下肢の主な筋肉の MRI を測定し、特定の筋肉群の形状及び容量を評価した。投与前の MRI では、下肢遠位部、下肢近位部及び肩部の筋肉でかなり脂肪浸潤が進んでおり、下肢遠位部が高得点で、この筋肉群で疾患が最も進行していることが示唆された。しかし 24 週では明確な変化はみられず、計画を変更し 48 週では MRI は測定しなかった。

2.7.6.4.3 結論

上肢筋力合計点数は、24 週のプラセボ及び本剤 3 g/日、6 g/日群に用量依存の増加が認められ、48 週の 0/3 g/日及び 3/3 g/日を合わせた群と 0/6 g/日及び 6/6 g/日を合わせた群にも用量依存の増加が認められた。上肢筋力合計点数の治療群間の差はスクリーニング時の 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能な被験者において大きかった。個々の筋肉の筋力の反応は 6 g/日投与群の 24 週及び 48 週で一貫した変化を示した。本剤 6 g/日投与は 48 週にわたって上

肢筋力を安定化するが、プラセボ及び3 g/日では低下が続く。下肢筋力は低下が著しいため変化が小さく安定しており、48週において0/6 g/日及び6/6 g/日を合わせた群、0/3 g/日及び 3/3g/日を合わせた群に有意な差はなかった。しかし、上肢と同様に用量依存の反応はみられ、特に最高曝露群(6/6 g/日)と最低曝露群(0/3 g/日)の差は大きかった。本試験の被験者においては筋委縮が進行していること、3 g/日投与による効果の恩恵もある程度考えられることより、このような約1年の投与群の組合せ解析による筋力低下への効果検出には限界があるようである。

6 g/日の血清中遊離シアル酸濃度は投与前値の約3倍、正常値の約2倍であった。また、48週時にて0/6 g/日及び6/6 g/日を合わせた群と0/3 g/日及び3/3 g/日を合わせた群の間にGNEM機能活動尺度の動作（下肢機能を反映）及び上肢機能の変化の差が認められた。

本剤の忍容性は良好で、重篤な有害事象はなく重症度が軽度から中等度の処置可能な有害事象がほとんどであった。副作用による中止は1例のみで、本剤治療は長期にわたり忍容性が良好で蓄積性又は遅発性の副作用がないことが明らかになった。

以上のように本剤による治療はGNEミオパチー被験者にリスクよりベネフィットをもたらすことが強く示唆される。治療法のない消耗性の希少難病であるGNEミオパチーに対して本剤6 g/日の治療はプラセボ又は3 g/日の低用量より筋力を安定化する意義あるベネフィットをもたらし、身体機能及びQOL検査においても、これを裏付ける有効性の傾向が示された。

2.7.6.5 外国第Ⅱ相延長試験

（添付資料 5.3.5.2-2）

2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の骨子を表 2.7.6.5.1-1 に示した。外国第Ⅱ相試験の解析結果を踏まえ、より高用量で効力が増す可能性も考えられたため、1 日 12 g（分 4、徐放錠と即放カプセルとの組み合わせ）投与を検討することとなった。即放カプセルを使用したのは、イヌへの SA-ER 錠と即放カプセルの併用投与の試験結果より、血清中遊離アセノイラミン酸濃度の更なる上昇が期待できたためである。

表 2.7.6.5.1-1 外国第Ⅱ相延長試験（臨床試験登録 NCT01830972）

試験番号	UX001-CL202
試験の目的	試験の安全性目的は ・ SA-ER 1 日 6 g の投与を受けた GNE ミオパチー被験者において、第 1 部にて、さらなる長期投与の安全性を評価する。 ・ 第 2 部にて、GNE ミオパチー被験者において 12 g/日 SA-ER/SA-IR（1.5 g/1.5 g 4 回投与）の 6 ヵ月間の投与における安全性を評価する。 ・ SA 投与 6 g/日及び 12 g/日投与の安全性を評価する。（第 3 部［SA-ER/SA-IR］、第 4 部［SA-ER］） 試験の臨床的目的は ・ 筋力計で測定した筋力により GNE ミオパチー被験者の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 GNE ミオパチー被験者の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 GNE ミオパチー被験者の長期投与の効果を評価する。 試験の探索的目的は ・ GNE ミオパチー被験者において、シアリル化の血清バイオマーカーよりシアル酸投与の効果を評価する（第 1 部）。 ・ GNE ミオパチー被験者において 12 g/日 SA-ER/SA-IR（1.5 g/1.5 g 4 回投与）が先の 6 g/日 SA-ER 投与より優るかどうか検討する（第 2 部）。 ➢ 高用量投与により追加のベネフィットを受けているかどうか検討する
試験デザイン	多施設、オープン試験
対象	第Ⅱ相試験を問題なく終了した被験者、及びシアル酸又は ManNAc の治療を受けたことのない 18～65 歳の GNE ミオパチー被験者（*GNE* 遺伝子の変異を確認できており 6 分間歩行試験で 200 m 以上歩行可能かつ予想標準値に対する百分率が 80%未満［装具及び補助器具の使用可］）。 第 1 部：クロスオーバー例　46 例登録 第 2～4 部：59 例（クロスオーバー例 46 例 + 新規登録例 13 例）

選択基準	以下の選択基準をすべて満たす被験者を対象とした。 ① UX001-CL201 試験を問題なく終了した者又は ・ GNE ミオパチーの確定診断がある。 ・ 18 歳以上 65 歳以下。 ・ 6 分間歩行試験で 200 m以上歩行可能かつ予想標準値に対して 80%未満（装具及び補助用具の使用可）。 ・ シアル酸又は ManNAc の治療歴なし。 をすべて満足する新規被験者。 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 試験の処置を進んで受けることができる者。 ④ 生殖活動により妊娠可能な者は、試験参加中承諾可能な避妊法を進んで実施できる者。 ⑤ 妊娠可能な女性ではスクリーニングにおいて妊娠検査が陰性であり、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 投与前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）。 ② GNE ミオパチーの治療に SA-ER 錠以外の治験薬の使用。 ③ *N*-アセチル-D-マンノサミン（ManNAc）又は同様に生体内でシアル酸を生成する化合物を摂取した者。 ④ 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。 ⑤ シアル酸又はその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。 ⑥ 不安定な主要臓器系疾患を含む合併症のために、合併症のリスクが高まったり、試験参加や治療コンプライアンスに支障があったり、試験の目的に影響したりすると治験責任（分担）医師が考える者。
治験薬	アセノイラミン酸徐放錠（SA-ER）500 mg、アセノイラミン酸即放カプセル（SA-IR）500 mg
1 日投与量・用法	第 1 部：SA-ER 1 日 6 g、分 3 食後（軽食含む）経口投与（投与間隔は約 8 時間が望ましい） 第 2 部：1 日 12 g、分 4 経口投与（SA-ER 1.5 g 及び SA-IR 1.5 g） 第 3 部：SA-ER 1 日 6 g（分 3 経口投与）又は SA-ER/SA-IR 1 日 12 g（分 3 又は分 4 経口投与）。 第 4 部：1 日 12 g（但し SA-ER 錠のみ使用、分 3 又は分 4 経口投与）又は依頼者の了解を得て 1 日 6 g に減量。
試験方法	第 1 部：第Ⅱ相試験が問題なく終了した被験者を登録し、12 週以上継続投与した（クロスオーバー例）。 第 2 部：第 1 部の 12 週以上投与が終了した被験者を第 2 部に登録した。ま

	た、以前にシアル酸の治療を受けてない被験者も第 2 部から登録した。 第 3 部：1 日 12 g に増量し効果が認められなかった被験者は 1 日 6 g に減量。新規登録例及び 12 g/日に増量し効果が認められた一部のクロスオーバー例は 12 g/日を継続投与した。 第 4 部：1 日 12 g（但し SA-ER 錠のみ使用、分 3 又は分 4 経口投与）又は治験依頼者の了解を得て 1 日 6 g に減量。 終了する場合の来院は最終投与後 4 週とした。適合する被験者は、さらに UX001-CL302 試験に移行した。
例数	第Ⅱ相試験からの継続 46 例及び新規 13 例
評価項目	有効性： 有効性は、第Ⅱ相試験及び第Ⅱ相延長試験を通して評価した。 臨床評価：以下は反復測定分析を実施した。 ・ 筋力計による筋力測定 ・ 6 分間歩行試験（6MWT） ・ 歩行速度 ・ 坐位立位変換試験 ・ 負荷上腕挙げ試験 治験責任（分担）医師及び被験者報告アウトカム ・ GNEM 機能活動尺度（GNEM-FAS） 薬力学： ・ 血清 CK 濃度 探索的評価: ・ 血清蛋白マーカー：血清標本をシアリル化のバイオマーカーとして使用できないか検討した。 薬物動態: ・ 各来院時にトラフの血清遊離中シアル酸、尿中遊離シアル酸、尿中総シアル酸、尿中 ManNAc を測定。 有効性評価項目は、SA-ER/SA-IR 投与後 6 ヵ月及び最終投与時の 36 ヵ月に評価した。 安全性： ・ 投与前から各測定時点までの臨床的に有意な変化を含め、有害事象及び重篤な有害事象の発現数及び発現率で評価した。 ➢ バイタルサイン ➢ 神経学的及び身体的検査結果 ➢ 臨床検査評価 ➢ 定期的病歴：報告のあった筋力低下又は疼痛の増強、転倒の発生
統計手法	・ 第Ⅱ相試験の結果を利用して様々な用量の組合せ及び有効性パラメータの傾向を探索し、比較した。 ・ 繰り返し評価のある臨床評価には反復測定分析を使用した。 ・ 本試験から参加した新規登録例は別途サブグループとして評価した。 ・ 独立データモニタリング委員会が定期的に安全性レビューを行った。
実施期間	2013 年 6 月～2017 年 2 月

実施場所	4施設（米国3、イスラエル1）

評価スケジュール（第1部）

評価及び手続き	第1部 治療期間[b]（週）			第1部 終了時来院[c]
	投与前来院[a]	6	12	
同意取得	x	–	–	–
定期的病歴[d]	x	–	–	x
バイタルサイン、身長、体重	x	–	–	x
身体検査[e]	x	–	–	x
神経学的検査	x	–	–	x
有効性評価				
筋力計（HHD）[f]	x	–	–	x
6分間歩行試験（6MWT）[f]	x	–	–	x
歩行速度試験[f]	x	–	–	x
負荷上腕挙げ試験[f]	x	–	–	x
GNEM機能活動尺度	x	–	–	x
臨床検査				
クレアチンキナーゼ	x	–	–	x
血清蛋白マーカー	x	–	–	x
血清中遊離シアル酸濃度[g]	x	–	–	x
尿中遊離及び総シアル酸濃度[g]	x	–	–	x
血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査	x	–	–	x
妊娠検査	x	–	–	x
有害事象	x[h]	x	x	x
併用薬	x	x	x	x
治験薬の処方	x	x	x	–

a　第1部の治療期間のための被験者の投与前評価はUX001-CL201の48週来院時に取得した。治験薬はUX001-CL202の同意取得後に処方し、試験評価を開始した。

b　6週及び12週の電話での追跡は実施時期の許容範囲は±0日とした。

c　第1部の終了時来院は第2部の投与前来院も兼ねる。試験を終了する前に中止した被験者は、終了時来院は早期終了時来院と考え、可能な限り中止4週以内に終了時来院の評価をするように努める。

d　定期的病歴は前回の来院時の検査や治験薬と関係ない前回来院時から被験者の経験した徴候、症状又は事象（例えば、転倒）を含めた。来院間病歴は合併する病状（GNEミオパチーの臨床症状を含む）の悪化ないし改善を含み、試験参加、安全に支障がある及び/又は機能評価の実施に良くも悪くも影響する可能性のあるものとした。

e　検査実施を規定されたすべての来院時において、すべての身体検査を実施した。

f　筋力計、6分間歩行試験、歩行速度、負荷上腕挙げ試験については実施技術の確認や機能の質的変化の評価のために録画することができる。ビデオ中には顔の部分をぼかして被験者を特定できないようにする。

g　血清中遊離シアル酸濃度及び尿中遊離及び総シアル酸濃度のトラフ値。

h　有害事象は被験者が同意説明文書に署名後収集した。

評価スケジュール(第 2 部、第 3 部及び第 4 部)

評価及び調査	第 2 部、第 3 部、第 4 部 治療期間[b] (月)														
	スクリーニング/投与前来院[a]	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36[k]	終了時[c]
同意取得	x	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−		
既往歴/定期的病歴[d]	x	x	−	x	−	x	−	x	−	x	−	x	−	x	x
バイタルサイン	x	x	−	x	−	x	−	x	−	x	−	x	−	x	x
身長及び体重	x	−	x	x	−	x	−	x	−	x	−	x	−	x	x
身体検査[e]	x	−	−	x	−	−	−	x	−	−	−	−	−	x	x
神経学的検査	x	−	−	x	−	−	−	x	−	−	−	−	−	x	−
有効性評価		−			−		−		−		−		−		
筋力計 (HHD)[f]	x	−	x	x	−	x	−	x	−	x	−	x	−	x	x
6 分間歩行試験 (6MWT)[f]	x	−	x	x	−	x	−	x	−	x	−	x	−	x	x
歩行速度試験[f]	x	−	x	x	−	x	−	x	−	x	−	x	−	x	x
負荷上腕挙げ試験[f]	x	−	x	x	−	x	−	x	−	x	−	x	−	x	x
GNEM 機能活動尺度	x	−	−	x	−	−	−	x	−	−	−	−	−	x	x
臨床検査															
クレアチンキナーゼ	x	x	x	x	−	x	−	−	−	x	−	−	−	x	x
血清中遊離シアル酸濃度[g]	x	x	x	x	−	x	−	−	−	x	−	−	−	x	x
血液学的検査、生化学的検査	x	x	x	x	−	x	−	−	−	x	−	−	−	x	x
妊娠検査	x	−	−	−	−	x	−	−	−	x	−	−	−	−	x
有害事象	x[h]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
併用薬	x	x	−	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
治験薬の処方[i]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	−	−
服薬状況[j]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	−

a 第 1 部終了時は、第 2 部、第 3 部、第 4 部の投与前値でもある。新規登録例は第 2 部から開始するが、治験薬は、UX001-CL202 (第 2～4 部) の同意後に処方した。

b 1 ヵ月目の来院時期の許容範囲は±1 週。他の来院はすべて±14 日の許容範囲とした。第 3 部への移行にあたっては、IRB/EC 承認から 5 週以内に医療機関に来院し (スケジュール化されていない)、用量を相談し同意を得た。

c 終了時来院は最終投与後 4 週に行う。試験を終了する前に中止した被験者は、終了時来院は早期終了時来院と考え、可能な限り中止 4 週以内に終了時来院の評価をするように努める。終了時来院は、UX001-CL302 非盲検延長試験に参加に適合して参加した被験者には必要ない。

d 新規登録例には病歴 (GNE ミオパチーの病歴の詳細を含む) をスクリーニング/投与前来院時に調査した。定期的病歴は前回の来院時の検査や治験薬と関係ない前回来院時から被験者の経験した徴候、症状又は事象 (例えば、転倒) を含めた。定期的病歴は合併する病状 (GNE ミオパチーの臨床症状を含む) の悪化ないし改善を含み、試験参加、安全に支障がある及び/又は機能評価の実施に良くも悪くも影響する可能性のあるものである。

e 検査実施を規定されたすべての来院時において、すべての身体検査を実施した。

f 筋力計、6 分間歩行試験、歩行速度、負荷上腕挙げ試験については実施技術の確認や機能の質的変化の評価のために録画することができる。ビデオ中には顔の部分をぼかして被験者を特定できないようにする。

g 血清中遊離シアル酸濃度のトラフ値

h 有害事象は被験者が同意説明文書に署名後収集した。

i 治験薬はスケジュール化された来院時に処方された。来院間には追加治験薬が月 1 回被験者に直接送付された。

j 用法に従って服薬できているか評価するため被験者への電話連絡は各訪問の間に少なくとも 1 回行った。被験者とは必要に応じ電話で連絡を取った。

k この試験を完了し適格である被験者は UX001-CL302 非盲検延長試験に参加することができる。36 ヵ月目の来院は非盲検延長試験に参加することになった被験者においては本試験の最終来院となる。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

外国第Ⅱ相試験（UX001-CL201）を終了した 46 例の被験者（以下、クロスオーバー例）の全員が外国第Ⅱ相延長試験（UX001-CL202、以下、本試験）の第 1 部に登録され、全員が第 1 部の 12 週以上の治療を終了し、本試験の第 2 部に登録された。また、13 例のシアル酸未投与被験者（以下、新規登録例）が本試験の第 2 部に登録された。クロスオーバー例では、第 2 部の終了時（12 ヵ月の来院）に 2 例が同意を撤回し試験を中止し、新規登録例では、第 2 部の終了前に 2 例が同意を撤回し試験を中止した。したがって 59 例中 57 例が第 2 部の治療を終え、55 例が第 3 部に移行し、全例が第 3 部を終了した。第 4 部では同意撤回例が 4 例、服薬不良例が 2 例あり第 4 部を終了したのは 49 例であった。（図 2.7.6.5.2-1）

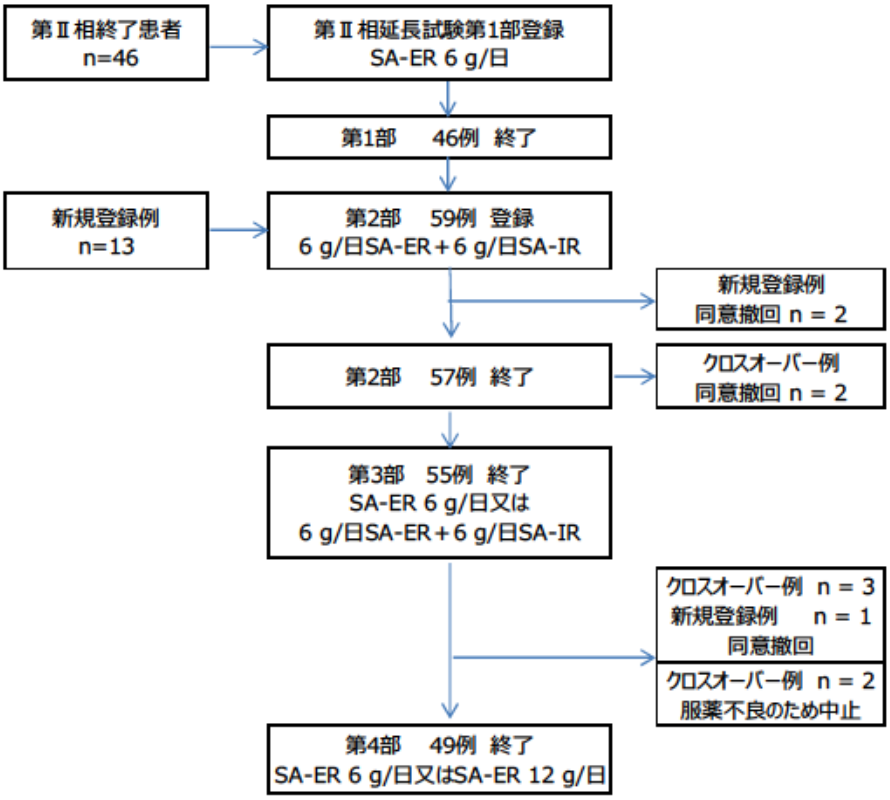


図 2.7.6.5.2-1 被験者の内訳

2.7.6.5.2.2 被験者背景

第Ⅱ相試験からの継続例（以下、クロスオーバー例）の第 1 部開始時の平均年齢は 40.7 歳（範囲：19～65 歳）であった。新規登録例の第 2 部開始時の平均年齢は 35.6 歳（範囲：23～64 歳）であった。クロスオーバー例の大半は白人（82.6%）であり、他はアジア人（17.4%）であった。新規登録例はすべて白人であった。他の背景因子ではクロスオーバー例と新規登録例の被験者で同様であった。被験者全体では、大多数が女性（62.7%）、白人（86.4%）、非ヒスパニック/非ラテン系（96.6%）、ペルシャ系ユダヤ人（62.7%）であった。（表 2.7.6.5.2-1）

表 2.7.6.5.2-1 人口統計学的及び投与前の特徴

特性 カテゴリ及び統計量	クロスオーバー例 (n=46)	新規登録例 (n=13)	計 (n=59)
第1部投与前の年齢（歳） 平均値（SD） 中央値（最小値，最大値）	 40.7(10.49) 38.5(19，65)	 － －	n=46 40.7(10.49) 38.5(19，65)
第2部投与前の年齢（歳） 平均値（SD） 中央値（最小値，最大値）	 41.1(10.55) 39.5（19，65)	 35.6(10.97) 33.0（23，64)	n=59 39.9(10.79) 39.0（19，65)
性－n(%) 男 女	 17(37.0) 29(63.0)	 5(38.5) 8(61.5)	 22(37.3) 37(62.7)
人種－n(%) 白人 アジア人	 38(82.6) 8(17.4)	 13(100) －	 51(86.4) 8(13.6)
民族性－n(%) 非ヒスパニック/非ラテン系 ヒスパニック/ラテン系	 44(95.7) 2(4.3)	 13(100) －	 57(96.6) 2(3.4)
家系－n(%) ペルシャ系ユダヤ人 アジア ヨーロッパ 他	 27(58.7) 9(19.6) 6(13.0) 4(8.7)	 10(76.9) 0 0 3(23.1)	 37(62.7) 9(15.3) 6(10.2) 7(11.9)

2.7.6.5.2.3 有効性

長期投与試験では、有効性の主要及び副次評価項目をあらかじめ定めずに実施した。クロスオーバー例は4.5年（54ヵ月）まで、新規登録例は約3年（36ヵ月）観察した。以下に記述は簡略に記載して、図表により有効性の結果を示した。

2.7.6.5.2.3.1 上下肢筋力

クロスオーバー例及び新規登録例の第2部（12 g/日）投与後の上下肢筋力の推移を示す（図 2.7.6.5.2-2、図 2.7.6.5.2-3、図 2.7.6.5.2-4)。クロスオーバー例の上肢筋力合計点数は延長試験期間を通して安定して緩徐に低下していった。新規登録例の上肢筋力合計点数は投与初期に比較的安定していたが、その後低下していった。同様の傾向が下肢筋力合計点数にも認められた。膝伸筋の筋力はクロスオーバー例及び新規登録例とも試験期間中比較的安定していた。

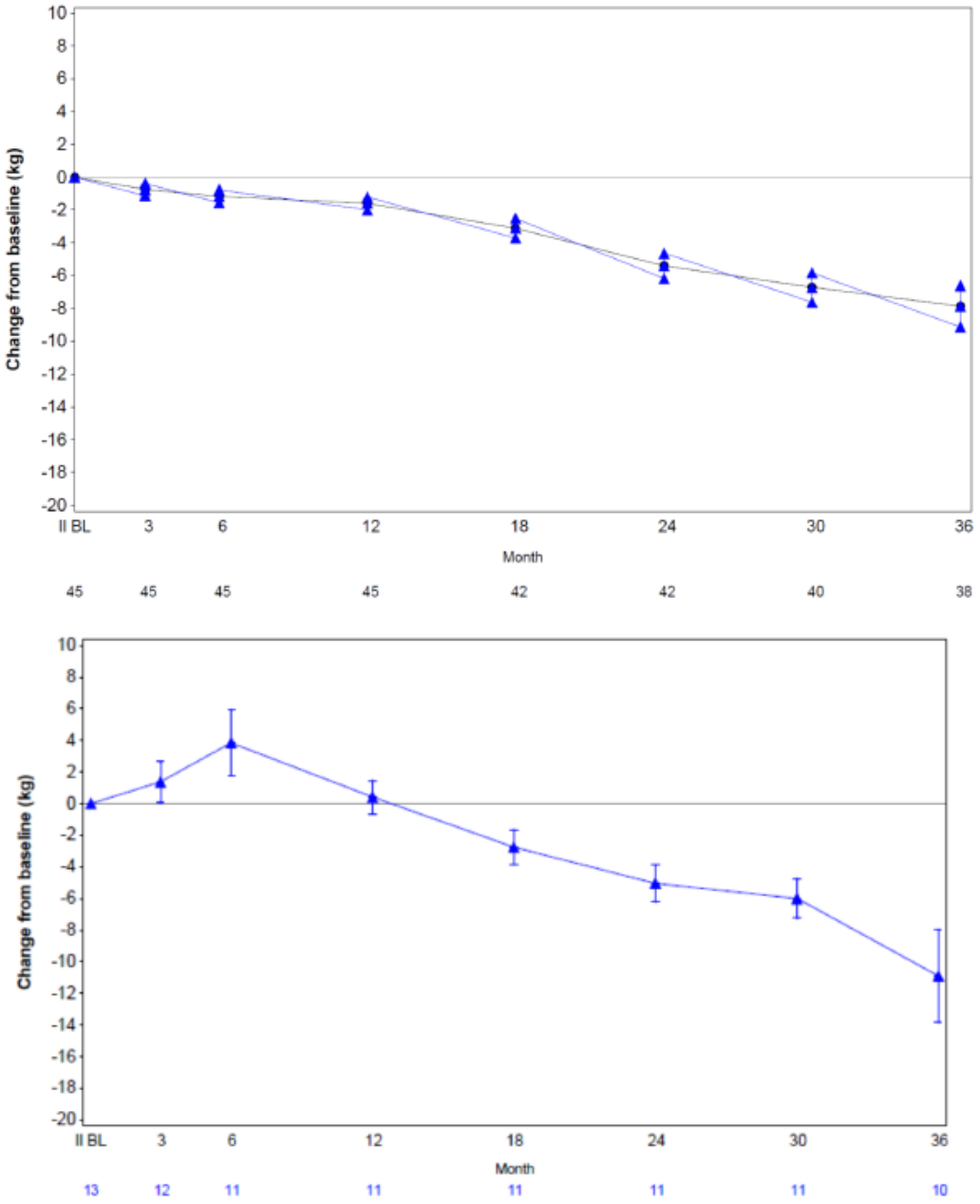


図 2.7.6.5.2-2 クロスオーバー例及び新規登録例の上肢筋力合計点数の変化量の推移（平均値±標準誤差）-ITT 解析対象集団

上図：クロスオーバー例、下図：新規登録例（起点は第 2 部開始時）、各図の最下段は例数

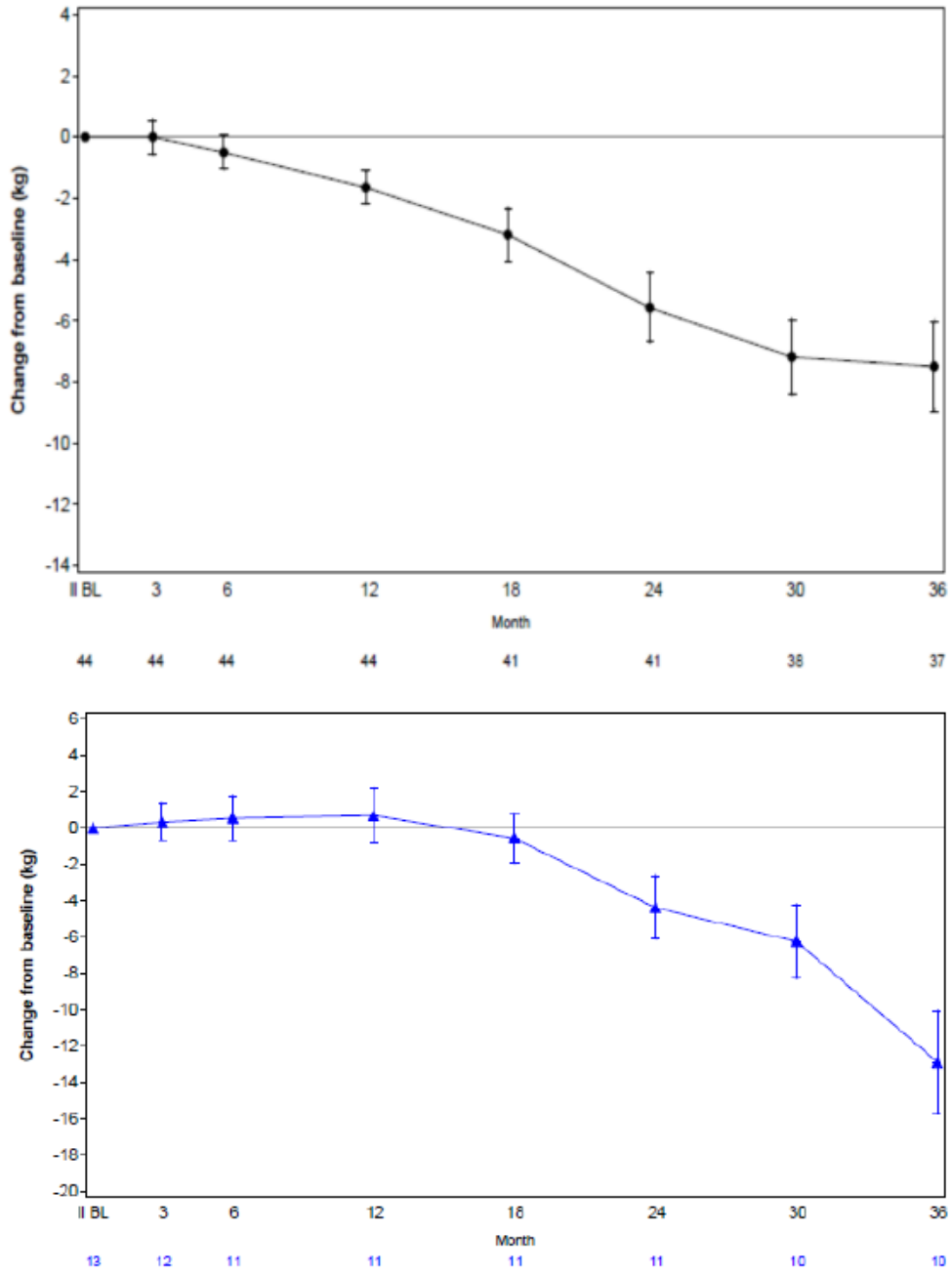


図 2.7.6.5.2-3 クロスオーバー例及び新規登録例の下肢筋力合計点数の変化量の推移（平均値±標準誤差）-ITT 解析対象集団

上図：クロスオーバー例、下図：新規登録例（起点は第 2 部開始時）、各図の最下段は例数